UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1970 N°

LES DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

(A propos de 9 cas)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1970

PAR

NAIT EL HOCINE Rafik

né en 1940 à Djidjelli (CONSTANTINE)

- JURY -

MM	M.A. MERIOUA	Professeur de Pathologie Médicale	Président
	M. DRIF	Maitre de conférences Agrégé de Médecine Expérimentale	Juges
	A. AIT KHALED	Maitre de conférences Agrégé des Maladies Infectueuses	
	P. COLONNA	Maitre de conférences Agrégé des Maladies du Sang	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1970 N°

LES DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

(A propos de 9 cas)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le .....

PAR

NAIT EL HOCINE Rafik

né en 1940 à Djidjelli (CONSTANTINE)

- JURY -

MM	**M.A. MERIOUA**	Professeur de Pathologie Médicale	Président
	M. DRIF	Maitre de conférences Agrégé de Médecine Expérimentale	Juges
	A. AIT KHALED	Maitre de conférences Agrégé des Maladies Infectueuses	
	P. COLONNA	Maitre de conférences Agrégé des Maladies du Sang	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0040

SERMENT D'HIPPOCRATE

000

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate ,je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons ,mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe , ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses . Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères ,si j'y manque .

000

JE DEDIE CETTE THESE :

A mon Père

A ma Mère

A mes Frères

A mes petits Neveux et Nièces.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur M.A.MERIOUA

Que nous remercions beaucoup pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

Nous profitons de cette occasion pour lui témoigner ici, notre reconnaissance ainsi que notre admiration et profond respect pour l'enseignement clair et précieux qu'il nous a prodigué durant toutes nos années de médecine.

A mes Juges

-Monsieur le Professeur M.DRIF

Qui ,sans sa précieuse collaboration, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Vous nous avez guidé et conseillé avec beaucoup de patience à l'élaboration de cette thèse.

Aussi,nous tenons à vous remercier infiniment et vous affirmer notre hommage respectueux et notre indéfectible attachement.

-Monsieur le Professeur A.AIT KHALED

Nous vous remercions beaucoup pour nous avoir confié le sujet de ce travail et fourni une partie du matériel pour son élaboration.

En témoignage de notre reconnaissance et profond respect.

-Monsieur le Professeur P.COLONNA

Vous avez bien voulu accepter de compter parmi nos juges.

Nous vous remercions bien et vous prions de croire à notre profonde gratitude.

-A tous mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux.

A T O U S

- mes Amis

- mes Camarades

- le Personnel des Hôpitaux où j'ai effectué mes stages.

HISTORIQUE

——— O ———

En 1956 Alan LYELL rapporte dans le British Journal of Dermatologie les observations de quatre malades chez qui brutalement s'installe une éruption érythémateuse d'un rouge vif.
Quelques heures après, l'épiderme se décolle sur de grandes surfaces découvrant un derme rouge suintant. L'aspect du malade évoque celui d'un grand brûlé.

Cet auteur en notant chez deux malades l'ingestion préalable au cours d'un traitement, de la poudre de Dower associée à l'aspirine pour l'un et de la butazolidine pour l'autre, pense qu'il s'agit d'une intoxication d'origine médicamenteuse et appelle cette affection "TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS".

Depuis, ce syndrome porte son nom et suscite de nombreux travaux généralisés à l'ensemble des dermatoses bulleuses.

A partir de cette publication de Lyell on peut diviser l'histoire des dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse en deux périodes .

La première antérieure à 1956 est marquée par la recherche dans les archives des observations similaires à celles décrites par Lyell.
Des publications anciennes sont alors retrouvées.

C'est ainsi que POTTER ,AUERBACH, LORINCZ rappellent le "pemphigus aigu fébrile " isolé en I880 par NODET.
G.GARNIER CITE le " pemphigus aigu ou subaigu malin à bulles extensives " décrit en I9I9 puis I92I par BROCQ ,GOUGEROT et Collaborateurs.
De nombreux auteurs rapprochent ce syndrome de celui individualisé en I922 par les deux pédiatres américains STEVENS & JOHNSON.
Plus récemment,en I939-I942,DEBRE,LAMY,LAMOTTE identifient sur la comparaison des documents cliniques et iconographiques l'Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse au " syndrome de Lyell " et revendiquent la paternité des premières descriptions.
Enfin,LYELL ,cite en référence de ses observations, le cas rapporté par LANG ET WALKER.

La deuxième période ,postérieure à I956, va traduire l'intérêt suscité par la publication princeps de Lyell par un afflux considérable d'observations .
Lyell qui ne compte que quatre cas en I956, se retrouve en I967 avec I28 observations britanniques de cette affaction.
Campos réussit à réunir après I3 ans de recul plus de 240 cas dans la littérature mondiale.

Cette recrudescence ,remarquée depuis I956 ,s'explique dans le fait que les observations qui avant, s'égaraient sous des étiquettes diverses, se regroupent maintenant dans un même chapitre :celui des dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse.
Le caractère évolutif grave de ce type d'affection, dont l'issue fatale est fréquente malgrè une codification d'un traitement intensif, incite à étudier profondément les observations pour mieux connaître ces dermatoses.

Si l'intérêt de la période antérieure à I956 porte sur la recherche des cas anciens et sur la revendication des premières observations , au cours de cette deuxième époque ,cette affection est étudiée sur les plans clinique ,nosologique, étio-pathogénique et thérapeutique.
De nombreuses théories,bien que souvent controversées,

jusqu'à l'heure actuelle seront discutées.

C'est ainsi par exemple qu'à l'hypothèse d'une intoxication médicamenteuse se substitue celle de l'allergie formulée par SOLTERMAN.
DEBRE,LAMY,LAMOTTE supposent " une sensibilité génétique innée à certains médicaments ".
ROOK,VISSIAN parlent d'un phénoméne infectieux.

Toutes ces théories ne font que cercler cette affection qui demeure encore jusqu'à nos jours mal connue.

———— * ————

INTRODUCTION

———— O ————

A l'hôpital d'El-Kettar nous avons relevé au cours de ces deux dernières années ,de Juillet I967 à Août I969 ,neuf cas de ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse .

La fréquence relative de tels cas notés dans la littérature et la diversité des médicaments incriminés à l'origine de ces dermatoses bulleuses nous ont incité à entreprendre ce très modeste travail.

Le plan que nous allons suivre sera le suivant :

I°- Nous exposons tout d'abord nos observations qui sont classées en fonction de la date d'entrée des malades à l'hôpital.

2°- Nous ferons un rappel de ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse .

3°- Le troisième chapitre comportera une discussion respectivement étiologique ,nosologique ,pathogénique et thérapeutique de cette affection.

4°- La conclusion.

OBSERVATION N° I

Monsieur A..M.. âgé de 67 ans est hospitalisé dans le service le I4 Juillet I967.

A son admission l'état général est peu altéré.La température est de 38° 2/IO C.
L'éxamen somatique ne décéle aucune atteinte cardio vasculaire.Les bruits du coeur sont réguliers et normaux.
La tension artérielle est I2/7. La fréquence du pouls est en rapport avec l'hyperthermie. Il est de I08 pulsations à la minute .
Aucun signe respiratoire n'est relevé.

Devant ce malade on est frappé d'emlée par l'aspect du tégument :
Au niveau des avant-bras l'épiderme est le siège de décollements spontanés ,constitués de petites franges qui n'adhèrent que partiellement au derme rouge

suintant .
Sur la face antérieure de ces parties, l'épiderme nécrosé tombe en lambeaux ,découvrant ainsi par endroits , le derme sous jacent qui est rougeâtre et hémorragique .

A la vue de ces plages érodées ,le malade parait être "écorché vif" selon l'expression de Degos.

Le front ,les paupières ,les ailes du nez privés de leur épiderme laissent voir une peau saignante .

Sur les aines et les régions scrotales le même processus épidermolytique est remarqué ,mais il est plus discret .

Le reste du corps est relativement peu atteint .
Il est le siège d'un érythéme d'allure scarlatiforme sur les bras et purpurique au niveau du tronc et des membres inférieurs.

L'atteinte muqueuse est frappante:
Une érosion uniforme atteint tout le pourtour de la muqueuse labiale qui est saignante ,donnant l'impression d'avoir fardé le malade avec un rouge très appuyé.
Le pourtour narinaire est ulcéré,de même que le bord libre des paupières.
L'examen de la bouche est un véritable supplice pour le malade.

L'interrogatoire nous apprend
I° que le malade suit un traitement au protéosulfan pour affection rhumatismale.
2° que le début de cette dermatose remonte à 3 jours environ marqué quelques heures après ingestion de ce médicament par un prurit intense et une insomnie.
Le lendemain l'apparition d'un érythème généralisé et l'installation d'une brusque dysphagie motivent sa consultation médicale.

Les examens biologiques notent dans

le sang:

-Formule de numèration globulaire:
globules rouges 4.470.000
globules blancs IO.450

dont 69 % de polyn.neut.
3 % éosino.
2 % monocytes
8 % lymphocytes
I8 % formes jeunes .

-Urée sanguine ..... 0,55 g o/oo

-Glycémie ..... I,42 g o/oo

-Réserve alcaline ... 44 volumes.

dans les urines :

- la diurèse est de I.000 CC par 24 heures.
- des traces d'albumine sont remarquées
- le sucre et l'acétone sont absents.

- l'examen cytobactériologique montre la présence de quelques leucocytes ainsi que 5 à 8 hématies par champ.
On note aussi la présence ce cylindres granuleux.

Un traitement comportant une antibio corticothèrapie avec apport hydroélectrolytique est institué.

Nous assistons alors à l'évolution qui se déroule ainsi:

Le I7 Juillet I967 soit au 3ème jour d'hospitalisation la température après un clocher fébrile à 40°C la veille se régularise à 37°2/IO .Le pouls est à IIO pulsations minute et la tension artérielle à I4/7.
L'état général et cutanéomuqueux du malade sont stationnaires.
On ne note aucune extension des phlyctènes et les lésions muqueuses ne s'améliorent pas.La dysphagie de-

meure toujours.

Les examens biologiques de ce jour montrent dans le sang:

-urée sanguine .... 0,45 g o/oo
-glycémie ..... I,43 g o/oo
-réserve alcaline.. 45 volumes

dans les urines :

-diurése I.000 CC /24 H.
-traces d'albumine

le sucre et l'acétone y sont absents.

Le 25 Juillet I967 soir au II ème jour d'hospitalisation :

l'état général s'aggrave.

La température est instable .Elle est ce jour à 39°2
Le pouls bat II0 fois à la minute et la tension artérielle est à I3/6.
Le patient est prostré.

Sur le plan cutané les phlyctènes pré existantes se rompent et la chute de l'épiderme augmente les surfaces de derme nu surtout au niveau des avant-bras.
Sur les aines et les régions scrotales quelques lambeaux d'épiderme de couleur foncée sont posés isolément sur le derme sans aucune adhérence .
Un suintement sérosanglant est visible sur les zones érodées.

Nous n'avons noté en aucun moment de l'évolution l'extension du décollement épidermique ni l'apparition de nouvelles phlycténes .

Les lésions muqueuses sont toujours présentes et l'examen de la bouche est encore impossible .
Des croûtes hématiques se forment sur les ulcérations qui siègent sur les lévres et le pourtour narinaire.

les examens biologiques révélent:

-formule de numération globulaire:
globules rouges 3.920.000
globules blancs I2.500
dont 72% de polyn.Neut. 6% de monocytes,I4 % de lymphocytes et 8% de formes jeunes .

Urée sanguine:0,90g o/oo glycémie I,35go/oo r.a.45V
La diurése est de 700 cc/24 H
L'albumine est présente dans les urines sous forme de traces .Le sucre et l'acétone sont absents.

Le Iᵉ Août I967 le malade est au I8 ème jour d'hospitalisation.
On note une amélioration sous le même traitement .
Le malade est conscient.Son état général bien qu'il soit fébrile n'inspire aucune inquiétude. Le température est à 38° 2/IO.Le pouls est à IIO pulsations minute et la tension artérielle I3/6.
cette température disparait vers la fin de l'après midi.

La nécrose épidermique s'est arrêtée.
Les surfaces de derme nu sont bien délimitées sur les bras et la racine des cuisses .
A la frontière de ces zones érodées l'épiderme semble avoir cessé son décollement.
Le fond érythèmateux rouge sombre de ces régions dénudées tend à devenir brun acajou.

Enfin ,sur les muqueuses ,on note la première chute des croûtes hématiques périnarinaires et labiales.

Les examens biologiques révélent une petite infection .
Dans le sang la formule de numération globulaire montre :

Globules rouges	3.2IO.000
globules blancs	II.750
dont 74 %	de polyn.neut.
5 %	monocytes
9 %	lymphocytes
I2 %	formes jeunes .

La diurése est à I.300 CC

Le 8 Août I967 soit au 25 ème jour d'hospitalisation.

Apyrétique depuis une semaine il présente ce jour une élévation thermique à 39° 2/IO .
L'hémoculture nous révéle ultérieurement qu'il s'agit d'une surinfection au staphylocoque doré pathogéne.Le pouls est à IIO et la tension attérielleI3/7

Le fond érythémateux a disparu, cédant place à une pigmentation brunâtre discréte. Tous les phlyctènes se sont résorbées.

Les lésions croûteuses des muqueuses sont tombées et l'énanthéme buccopharyngé a totalement régressé.
Le malade déglutit aisément.

Les examens biologiques montrent
dans le sang : -formule de numération globulaire:
globules rouges :... 2.600.000
globules blancs..... II.600
dont 8I % de polyn neut.
5 % monocytes
8 % lymphocytes
6 % formes jeunes

-urée sanguine : ... 0,45 g o/oo
-gluémie ..... I,35 g o/oo
-réserve alcaline ...38 volumes.

dans les urines :
-la diurèse est à I.700 CC /24 H
-les traces d'albumine sont toujours présentes .Le glucose et l'acétone sont absents.

Après cette surinfection traitée par les antibiotiques ,la température se régularise. L'état général continue à s'améliorer tansisque les lésions cutanéo-muqueuses se sont effacées depuis quelques jours.

Le malade quitte le service complétement guéri le I6 Août I967 soit un mois après son admission .

EN RESUME : Il s'agit d'une dermatose érythémato-bulleuse d'évolution favorable ,chez un homme de 67 ans ayant ingéré du protéosulfan .

000

OBSERVATION N° 2

Madame K..F.. âgée de 2Ians est admise dans le service le 26 Janvier I968 pour une "dermatose généralisée".

L'état général est conservé.La température est de 38°C ,la tension artérielle et le pouls sont respectivement à I2/7 et I00 pulsations à la minute.

La dermatose se présente ainsi :
Tout le corps est envahi par un érythéme rouge foncé d'allure scarlatiforme ,nettement plus accentué sur la face antérieure des membres inférieurs et sur le visage.

Au niveau des jambes se forment par endroits de petites vésicules flaccides,décollant légérement l'épiderme et n'ayant aucune tendance à l'extension.
Certaines d'entre elles sont désséchées et recouverte d'une croûte.
La face est rouge .Un bouquet de vésicules herpétiformes entoure la bouche .

Les lévres présentent quelques lésions croûteuses .
Le pourtour narinaire est discrétement érodé.

La cavité bucco-pharyngée est le siège d'un énanthème: les muqueuses sont rouges ,congestives et la déglutition: est de ce fait douloureuse.
Au niveau des yeux on remarque une conjonctivite avec catarrhe oculaire.
Enfin signalons une petite hémoptysie apparue ce jour

Interrogée ,la malade nous apprend que le début de son affection remonte à 2 jours environ, manifesté par un prurit intense qu'accompagne une hyperthermie et suivi le lendemain d'une érythrodermie diffuse avec ébauche de petites vésicules.
Elle nous révéle également que quelques heures avant l'apparition de ce prurit elle a ingéré un comprimé de KIRON.(sulfamide semi-retard).

Les examens biologiques faits ce jour montrent :
dans le sang:
-vitesse de sédimentation: Ière heure: 49m/m
2ème heure: 8Im/m
-l'hémoculture est négative

dans les urines :l'examen cytobactériologique révéle la présence de quelques leucocytes,4 à 5 hématies par champ, quelques rares cellules épithéliales .
Les germes pathogènes y sont absents.

-un prélévement nasal, oculaire buccal et pharyngé montre que le staphylocoque non pathogène est présent et que la staphylocoagulase est négative.

La radiographie pulmonaire est normale.

On institue un traitement assoçiant antibiotiques et corticothérapie par voie orale.

Le 29 janvier I968 soit au 4° jour d'hospitalisation l'état général de la malade est amélioré.
La température s'est normalisée.
Le pouls est de 80 pulsations minute et la tension artérielle I2/7.

L'érythrodermie du début semble avoir régréssée.Les vésicules préexistantes se sont desséchées et transformées en croûtes.

Les lésions labiales commencent à s'effacer tandisque la conjonctivite a disparu.
Les lésions muqueuses ont,elles aussi,régressé.La déglutition n'est plus douloureuse.

Les examens biologiques reçus ce jour montrent dans le sang:

-formule de numération globulaire:

globules rouges.....	3.000.000
globules blancs.....	9.600
Polyn.neut.	77 %
" éosino. ...	3 %
monocytes.....	3 %
lymphocytes...	I2 %
métamyélocytes	3%
plaquettes	I20.000

-fibrinogène: ..... I,70 g o/oo

-électrophorèse:

albumine	53,9
globulines	
alpha I...	3,9
alpha II..	II,5
béta I....	II,5
béta 2....	3,9
gamma.....	I5,3

-taux de protéines ....69 g o/oo

Le II février I968 la malade est revue ce jour . Elle est dans un état général satisfaisant.
La température est à 37° C , la tension artérielle à II/6 et le pouls 84 pulsations à la minute.

Le fond érythémateux a totalement régressé ,tandisque les quelques croûtes épidermiques qui éxistaient ont disparu.

Les lésions labiales et périnarinaires sont parties .Les muqueuses sont normales.

La diminution progressive de la corticothérapie prolonge encore de quelques jours le séjour de la malade qui quitte le service le I6 février I968, guérie.
En résumé: il s'agit d'une érythrodermie vésiculeuse survenue chez une femme de 2I ans et apparue 2 jours après ingestion de Kiron.L'évolution a été favorable.

OBSERVATION N° 3

Monsieur M..S.. âgé de 20 ans est hospitalisé dans le service le 20 février I968 pour "éruption généralisée.

A son entrée le malade est fébrile. Sa température est de 40° C.
Le pouls est à II2 pulsations à la minute et la tension artérielle à I0/5.

Sur le plan cutané on remarque une éruption faite d'éléments papuleux arrondis ,d'un centimètre de diamètre ,entourés d'une aréole rose pâle s'effaçant à la pression et séparés entre eux par des espaces de peau saine.
Cette éruption est généralisée à tout le corps mais respecte la paume des mains et la plante des pieds.

La muqueuse bucco-pharyngée est le siège d'un énanthème .Les muqueuses de la face interne des joues sont congestives.
Sur le voile du palais et le pharynx on note la présence d'enduits pultacés.
Le malade se plaint de céphalées ,de vomissements bilieux,de toux avec expectoration mucopurulente ainsi que de frissons ,dysphagie et asthénie.
La palpation découvre des adénopathies sous maxillaires et une splénomégalie .

On apprend par l'interrogatoire que le début de l'affection remonte à 8 jours marqué par un syndrome grippal fait de céphalées,courbatures , toux ,fièvre,et catarrhe nasal ayant nécessité un traitement .(Pénicilline-streptomycine-glucalcium gripposant -pernazène.)

Quatre jours après le début de ce traitement apparait l'éruption qui est prurigineuse.

Les examens biologiques demandés ce jour montrent:
dans le sang:
-vitesse de sédimentation:
Ière heure .... 53 m/m
2ème heure .... 83 m/m

-formule de numération globulaire:

globules rouges 4.000.000
globules blancs I6.000
Polyn.Neut. .. 82 %
monocytes .... 4 %
lymphocytes... II %
métamyélocytes 3 %

-urée sanguine :..... 0,60 g o/oo
-glycémie..... 0,8I g o/oo
-l'hémoculture est négative.

Une ponction lombaire est faite dés l'entrée du malade.Le liquide céphalo rachidien est clair eau de roche.On note 3 éléments par m/m3 (lymphocytes).
L'albumine est à 0,20 o/ooet les chlorures à 6,72 g%o

La radiographie pulmonaire est normale.

Sous traitement comportant une réhydratation avec antibiocorticothérapie l'évolution se déroule comme suit:

Le 22 février I968 soit 48 heures après son admission le malade est toujours dans un état grave .
L'état général est altéré.La température est de 39 le pouls I08 et la tension artérielle 9/5.

On ne note aucune amélioration sur le plan cutané .De petites bulles circonscrites apparaissent sur l'emplacement des papules.
Les lésions muqueuses sont inchangées.

Le 26 février I968 le patient est à son 6 ème jour d'hospitalisation.

La température est revenue à la normale .Le pouls est à 80 pulsations/minute et la tension artérielle à 9/5.

Les éléments papulo-bulleux constitutifs de cette éruption sont par endroits si rapprochés qu'ils ont tendance à confluer .Plusieurs bulles creuvées se recouvrent d'une croûte .
Aucune nouvelle éclosion n"est remarquée.

Par contre les lésions muqueuses commencent à régresser .L'enduit pultacé de la gorge s'est effacé.Les muqueuses bucco-pharyngées sont moins congestives.

Les examens biologiques montrent ce jour :
dans le sang:

-formule de numération globulaire:
globules rouges 3.620.000
globules blancs I4.000
polyn.neut. 9I %
monocytes 5 %
lymphocytes 4 %
plaquettes 240.000 m/m3
-fibrinogène : 6,4 g o/oo

Le 4 Mars I968 Après un clocher thermique le 29 février le malade est dans un bon état général.
Sa tempèrature est à 37° ce jour tandisque le pouls et la tension artérielle sont respectivement à 80 pulsations /minute et II/6.

On assiste sur le plan cutané à la chute des croûtes et à la disparition des éléments papuleux qui s'estompent en perdant discrétement leur coloration.

Les lésions muqueuses ont totalement régressé et la déglutition devient normale.
L'examen de la bouche ne retrouve plus l'énanthème.

Ultérieurement une formule de numération globulaire faite le 8 mars I968 comfirme biologiquement la guérison.
(globules rouges 3.600.000
globules blancs 6.200 dont 6I% de polyn.neut.
4% de monocytes et 34% de lymphocytes.

Le I7 mars I968 l'état général du malade est satisfaisant.Toutes les lésions cutanéo-muqueuses ont disparu sans séquelles. Le malade quitte ce jour le service totalement guéri soit 27 jours après son entrée

EN RESUME: Il s'agit d'une éruption papulo-vésiculeuse survenue chez un homme de 20ans ,secondaire à l'administration de médicaments et ayant évoluée favorablement sous l'effet de la thérapeutique.

OBSERVATION N° 4

Monsieur B..S.. âgé de 2I ans est admis dans le service le 29 Avril I968.

A l'entrée létat général du malade est conservé.Il est fébrile.Le thermomètre marque 39 La tension artérielle est à II/6 et le pouls 80 battements à la minute.

A l'examen on remarque une éruption cutanée ,papulo-vésiculeuse siègeant essentiellement au niveau du scrotum et la face antérieure du thorax . Quelques éléments isolés et circonscrits sont visibles sur les membres supérieurs et inférieurs.

L'atteinte muqueuse est sévére :
les lévres sont fendillées,fuligineuses ,hémorragiques et recouvertes de lésions nécrotiques .
La langue présente des ulcérations superficielles rendant la déglutition trés pénible.

L'interrogatoire révéle que le début de l'affection remonte à 8 jours marqué par une ascension thermique et une dysphagie .Puis le lendemain apparut l'éruption cutanée.
On apprend également que 4 jours auparavant le malade a ingéré des comprimés de nature indeterminée .
Enfin on retrouve un syndrome analogue apparu il ya une année dans les mêmes circonstances .

Les examens biologiques notent :

-vitesse de sédimentation Ière heure 5I m/m
2ème heure 93 m/m

-numération globulaire
globules rouges 4.820.000
globules blancs I0.600
dont 76 % polyn.Nuet.
3 % monocytes
2I % lymphocytes

- l'hémoculture faite ce jour s'avére négative.

La radiographie pulmonaire est normale.

Le 25 Mai I968 soit au 3ème jour d'hospitalisation l'état général s'est amélioré sous l'effet du traitement .(réhydratetion et antibiocorticothérapie).
La température tombe en lysis à 36°4 .
Le pouls et la tension artérielle sont normaux:
80 pulsations /minute et II/6.

Sur le plan cutané les vésicules se recouvrent de croûtes. Aucune nouvelle éclosion n'est remarquée.

L'atteinte muqueuse a régressé assez vite ;les ulcérations labiales commencent à se cicatriser et certaines croûtes ,les plus évoluées ,sont déja tombées.

L'état général et cutanéo-muqueux du malade s'achemiment ainsi vers la guérison qui survient le I2 Mai I968 ,jour où Monsieur B.S. quitte le service.
A sa sortie,l'état général est parfait .La température est à 37°.Les lésions cutanées et muqueuses ont totalement disparu.
Son hospitalisation a duré I3 jours.

EN RESUME: Il s'agit d'une éruption papulo vésiculeuse apparue chez un homme de 2I ans ,secondaire à l'ingestion de comprimés de nature indéterminée et ayant évoluée favorablement .

——— 000 ———

OBSERVATION N° 5

Madame A..K.. âgée de 67 ans est hospitalisée le I7 Juillet I968 .

A son admission l'état général est conservé.
La température est de 37° C,la tension artérielle II/7 .Le pouls bat 80 fois à la minute .

A l'auscultation les bruits du coeur sont réguliers et normaux.
L'examen de l'appareil respiratoire ne décéle aucun signe.

Le tableau cutané estspectaculaire:
Sur les quatre membres d'énormes phlycténes soulévent un épiderme ridé non rompu.
On peut voir par transparence le derme sous jacent qui est le siège d'une érythrodermie diffuse, affectant essentiellement les membres ,la région hypogastrique et le cou .

Cet épiderme décollé massivement au niveau des membres inférieurs semble glisser sur les cuisses et les genoux où l'on voit nettement cet aspect " en bas de soie " déja décrit dans la littérature.

Les lésions muqueuses sont discrètes; La cavité bucco-pharyngée est le siège d'un énanthème .

A première vue devant l'importance des phlyctènes ,on pense aussitôt à une " ébouillantée " .

Elle peut être considérée comme telle si l'interrogatoire ne nous apprend que la veille elle a ingéré un comprimé de madribon.

Nous apprenons également que les premières manifestations sont apparues IO heures après la prise du 4 ème comprimé de ce produit et qu'elles consistent en une érythrodermie diffuse avec un prurit et par endroits un début de décollement épidermique.
Enfin il y'a six ans elle a présenté une dermatose prurigineuse généralisée dont les conditions de survenue demeurent obscures.

Les examens biologiques pratiqués montrent :
dans le sang:

-formule de numérarion globulaire
globules rouges 3.3IO.000
globules blancs 4.050
polyn.Neut..... 60 %
écsino... 2 %
monocytes ..... IO %
lymphocytes ... 25 %
formes jeunes . 2 %
-urée sanguine .....0,22 g o/oo
-glycémie .....I,93 g "

La diurèse relevée le matin est à 300 CC.

On institue aussitôt un traitement comportant une réhydratation avec antibiocorticothérapie et apport électrolytique.

Le 2ème jour d'hospitalisation soit le I9 Juillet I968 l'état général qui n'est pas altéré depuis son admission demeure stationnaire . Cependant un petit fébricule à 37° 8/IO nous fait suspecter une surinfection. On ne relève pas la tension artérielle pour éviter le clivage épidermique.

Sur le plan cutané on assiste à l'extension du décollement épidermique qui envahit les fesses et la face postérieure des bras.
Le reste du corps est inchangé.

De petites ulcérations nécrotiques apparaissent sur les lévres de la malade qui signale une déglutition douloureuse.La cavité bucco-pharyngée est le siège d'un énanthème.

Un prélévement de lambeau épidermique justifie notre crainte d'une surinfection puisqu'il révéle la présence de pyocyaniques. Un antibiogramme est aussitôt établi.

Les 3,4,5 èmes jours d'hospitalisation l'état général et cutanéo-muqueux sont stationnaires.

Le 6 ème jour d'hospitalisation soit le 23 juillet I968

l'état général s'altère: La malade est prostrée.
La température jusque là normale grimpe aussitôt à 39°
La tension artérielle n'est toujours pas relevée.

l'état du tégument est frappant:
l'épiderme au niveau des cuisses et des bras tombe en lambeaux découvrant un derme rouge vineux,hémorragique sur les points de frottement .(face postérieure des bras et fesses).
Le visage,le tronc et la face antérieure des jambes sont relativement peu atteints par le processus épidermolytique.

Les lésions muqueuses sont discrétes mais présentes.Elles consistent en phénoméne congestif de la cavité bucco-pharyngée et en petites ulcérations croûteuses sur les lévres.

Dans l'après midi de ce jour s'installe une agitation .La respiration devient ample et bruyante.Une discréte cyanose se dessine sur les lévres et les bruits du coeur s'assourdissent.

Les examens biologiques de ce jour notent:

-formule de numération globulaire
globules rouges 3.420.000
globules blancs 5.800
polyn.Neut. ... 60%
monocytes 2%
lymphocytes ...I7%
formes jeunes 2I%
-urée sanguine ....0,88 g o/oo
-glycémie.....2,82 g o/oo
-réserve alcaline 36 volumes.

Dans les urines on note la présence de traces d'albumine et de glucose .
La diurèse est nulle ce jour.

Le 7 ème jour d'hospitalisation (24/7/I968)

L'état de la malade s'aggrave.Elle est dans un état d'abattement .La température est de 38°.
On apprend ce jour que la malade est constipée et qu'on n'a noté aucune selle depuis son admission.
des vomissements noirâtres apparaissent.
La respiration demeure ample.

l'état cutané est inchangé.Les lésions muqueuses persistent encore.

Les examens biologiques révélent :
dans le sang : formule de numération globulaire:
-globules rouges ...3.570.000
-globules blancs.... I7.000
polyn.neut. 30 %
éosino. I %
monocytes ...2%
lymphocyres 23%
formes jeunes32%

urée sanguine :.... 2,22 g o/oo
glycémie ..... I,77 g o/oo
réserve alcaline .20 volumes.
dans les urines :
on note des traces d'albumine et de glucose .
La diurèse est de 200 CC/24 heures.

LE 8 ème jour d'hospitalisation soit le 25 juillet 68

la malade sombre progressivement dans le coma dans un état fébrile.La température est de 39°6/I0.

L'épiderme est parti complétement sur toute la longueur des membres inférieurs et la surface des fesses,mettant à nu des zones cruentées d'un rouge vermillon.
la face postérieure des bras et avant-bras est totalement dénudée ne laissant que par endroit quelques lambeaux d'épiderme frippé en voie d'arrachement.

Sur le cou on remarque une ébauche de décollement épidermique .

Les lésions muqueuses persistent toujours mais sont insignifiantes devant la sévérité du tableau cutané. . .

La diurése est nulle.

Dans l'après midi de ce jour la malade décéde dans un tableau d'insuffisance rénale et d'hyperthermie.

EN RESUME:

Il s'agit d'une dermatose bulleuse avec épidermolyse extensive apparue chez une femme de 67 ans ,secondaire à l'absorption de Madribon et ayant évoluée vers la mort dans un délai de huit jours.

000

OBSERVATION N° 6

Madame A..G.. âgée de 26 ans est admise dans le service le IO Septembre I968 pour une "dermatose généralisée".

A son entrée ,l'état général est conservé .La température est de 37°C.Le pouls bat 90 fois à la minute .La tension artérielle est de II/6 Les bruits du coeur sont normaux.

On remarque sur la peau une éruption érythématheusegénéralisée à tout le corps nettement prédominante sur la moitié supérieure.
Le visage ,la face antérieure du thorax ,les bras sont d'un rouge vif donnant l'impression d'avoir été exposés longuement au soleil.
Sur cette érythrodermie on remarque que l'épiderme a tendance à se décoller pour donner naissance à des phlyctènes trés aplaties et peu étendues.
Ces lésions se localisent sur la face postéro-externe des avant-bras ,la base du cou et la face interne

des bras .Sur les jambes elles sont rares et plus discrétes.
La race très rouge est légérement oedématiée.Les paupières sont enflées.Les lévres et le nez ne sont pas épargnés par l'éruption.

Les muqueuses de la cavité bucco-pharyngée sont congestives et rouges.La voix est normale et la déglutition sensible.

L'interrogatoire nous révéle que le début de l'affection remonte à 2 jours avant l'hospitalisation ,marqué par une éclosion subite de plaques érythémateuses d'abord localisées aux extrémitrés puis gagnant rapidement le reste du corps.
On apprend aussi que 7 heures avant l'apparition de l'éruption la malade a pris un suppositoire de Tandéril ,médicament faisant partie d'un traitement à l'unicilline et au Kiron pour affection gynécologique.Il est formel que ces 2 derniers produits n'ont pas été absorbés.

Enfin,dans les antécédents de cette malade on retrouve déjà une réaction allergique au Tandéril ayant nécessitée en I966 un bref séjour dans le service.

Les examens biologiques pratiqués ce jour révélent:
dans le sang:

-urée sanguine .... 0,40 g o/oo
-glycémie ..... I,60 g "
-fibrinogène ..... 4 g
-réserve alcaline..22 volumes.

dans les urines l'albumine est dosable.On note 0,7g‰
Le sucre et l'acétone sont absents.
La diurèse est de 750 CC.

Le traitement appliqué consiste en une réhydratation et antibio-corticothérapie.

Le 3 ème jour d'hospitalisation l'état général est toujours bon .La malade n'est pas fébrile.
Le pouls est à 90 pulsations/minute .La tension artérielle n'est pas relevée pour éviter de cliver l'épiderme.

L'érythème du début ,prédominant à l'entrée sur la moitié supérieure du corps s'est généralisé aux membres inférieurs ,devenant uniforme sur tout le revêtement cutané.Plus aucun espace de peau n'est épargné.Sa teinte rouge vif du début semble s'éteindre.
Les phlyctènes préexistantes sont en voie de résorption

L'énanthème a disparu.

Le 5 ème jour d'hospitalisation l'état général est bon.La température est normale.

Sur la plan cutané on assiste à une amélioration nette des lésions marquée par une régression totale du fond érythémateux ,la disparition de l'oedéme de la face et l'apparition au niveau du visage d'une légère desquamation.Les phlyctènes des avant-bras et de la base du cou se sont résorbées.

Les lésions muqueuses n'existent plus.
Quelques examens biologiques faits ce jour montrent:
-une hématocrite o 28 %
-un taux de protides à 67,5 g o/oo
-électrophorèse:albumine 37,9, globulines alpha I 9,I alpha2 ..I4,6 ,bétaI..I2,8,béta2 ..8,2 ,gamma..I7,4

Revue le I6/9/68 la malade présente sur l'emplacement du fond érythémateux une desquamation trés fine.

Le I7 septembre I968 elle quitte le service complétement guérie soit 7 jours après son admission.

EN RESUME:

Il s'agit d'une récidive de dermatose érythémato-bulleuse survenue chez une femme de 26 ans secondaire à la prise d'un suppositoire de Tandéril et ayant évoluée vers la guérison après 7 jours de traitement.

000

OBSERVATION N° 7

Monsieur B..M.. âgé de 26 ans est hospitalisé dans le service le 25 février 1969.pour une "dermatose bulleuse".

A son admission l'état général est altéré.Il est fébrile .La température est de 40° C. La tension artérielle est à 10/5 et le pouls 120. A l'auscultation les bruits du coeur sont assourdis

Tout le corps est envahi par une éruption cutanée faite d'éléménts maculo-vésiculeux de tailles différentes.La confluence de ces vésicules au niveau du dos réalise des décollements épidermiques diffus .
La face est rouge .Les paupières sont enflées.

Les narines et les lèvres sont couvertes de croûtes nécrotiques ,hémorragiques ,adhérentes,cachant de nombreuses érosions qui se propagent sur les muqueuses de la face interne des joues et du palais.
La déglutition est de ce fait douloureuse.
Un catarrhe nasal séro-sanglant de même que des gingivorragies témoignent de la sévérité de l'atteinte muqueuse.
Le gland est ulcéré,oedématié,suintant.Un écoulement sanguinolent pointe au méat urinaire.

L'interrogatoire nous apprend que le malade ingére du Sultirène depuis une vingtaine de jours et que quelques heures après la prise du 18 ème comprimé est apparue l'éruption précédée d'un prurit intense et d'une élévation thermique.

Les examens biologiques demandés notent dans le sang:

-formule de numération globulaire:

globules rouges	4.280.000
globules blancs.....	7.200
polyn.Neut.....63 %	
monocytes..... 4 %	
lymphocytes.....33 %	

La diurèse est de 500 CC.

La radiographie pulmonaire est normale.

On institue le traitement suivant:
-réhydratation avec apport électro lytique
-antibiocorticothérapie.

IO jours après son admission soit le 7 mars I969

le malade est dans un état stationnaire mais grave.La température descendue progressivement à 37° la veille remonte brusquement ce jour à 40°C. Le pouls est à II6 pulsations/minute et la tension artérielle IO/6.

Les lésions cutanées continuent à évoluer.De nombreuses vésicules se couvrent d'une croûte hématique tandisqu'une nouvelle éclosion de petites bulles apparait.

L'atteinte des muqueuses ne semble pas non plus régresser.Les ulcérations labiales sont toujours présentes.

Après ces IO jours ,on constate que ce n'est pas la réponse habituelle au traitement. On décide alors une augmentation des doses de l'anti biocorticothérapie.

Une hémoculture faite ce jour s'avère négative..

Le IO mars I969 soit 3 jours après l'augmentation de la dose thérapeutique ,l'amélioration se dessine sur tous les plans :

Elle est nette pour l'état général. La température est tombée en lysis à 37°.Le pouls est à 80 pulsations/minute et la tension artérielle à II/6.

Sur le revêtement cutané la chute des croûtes s'amorce tandisqu'une très fine desquamation apparait sur l'emplacement de l'érythème. Sur le dos quelques vésicules persistent encore mais leur résorption se fera très vite.

L'amélioration est spectaculaire sur les lésions muqueuses nasales labiales et génitales qui ont régressé totalement .Le malade mange normalement .

Le I5 Mars I969 l'état général est satisfaisant. L'amélioration cutanée s'achève par le départ de toutes les croûtes et la résorption des dernières vésicules.Le fond érythémateux s'est estompé cédant place à une desquamation très fine .

Les lésions muqueuses ont disparu.

On arrête alors la réhydratation et on entame la diminution progressive de la corticothérapie tout en maintenant l'antibiothérapie par voie orale.

Monsieur B.M. quitte le service le 4 Avril I969 guéri.

EN RESUME: Il s'agit d'une dermatose érythémato-vésiculo-bulleuse survenue chez un homme de 26 ans après ingestion de sultirène et ayant évoluée favorablement sous l'effet du traitement.

——— 000 ———

OBSERVATION N° 8

Le 22 Mars I969 est hospitalisé dans le service monsieur R..L.. âgé de 2I ans.

A son admission il est dans un état général très altéré.Il est adynamique .Sa tension artérielle est effondrée à 9/4. Sa température marque 38° 2/IO et le pouls bat I02 fois à la minute.

A l'examen clinique on note une éruption faite de macules plus ou moins confluentes envahissant la majeure partie du revêtement cutané.

Seule la plante des pieds semble être épargnée.
Par endroit, l'épiderme est soulevé en vésicules tendues et dont la taille varie de la grosseur d'une lentille à celle d'une amande.
Certains de ces éléments maculo-vésiculeux ont tendance à confluer pour réaliser au niveau de la face antérieure du thorax et la base du cou une ébauche de décollement épidermique. De nombreuses vésicules rompues se recouvrent d'une croûte.
Le gland est le siège d'un phlyctène et d'érosions périméatiques .Une sérosité apparait à son niveau .
L'épiderme des bourses et des régions périanales est atteint par ce processus éruptif.

Le visage est rouge et cette érythrodermie semble plus accentuée sur les parties saillantes:les bosses frontales,les pommettes ,le nez et les oreilles.

Les lèvres sont enflées,fendillées.
Des lésions nécrotiques croûteuses cotoient des ulcérations superficielles.
L'examen très douloureux de la bouche nous montre l'existence d'érosions muqueuses et de lésions congestives responsables de la dysphagie.
On ne remarque pas de lésions palpébrales.

L'interrogatoire révéle que le malade a été traité pendant I2 jours par SULTIRENE-OZOTHINE-AMPHOCYCLINE pour une bronchite aigue et que 3 jours après l'arrêt de cette médication un prurit s'est installé suivi d'une éruption érythémateuse rapidement extensive ,donnant naissance en quelques heures à des vésicules.

Les examens biologiques notent
dans le sang:

-vitesse de sédimentation: Ière heure ..34 m/m
2ème heure...60 "

-formule de numération globulaire:

globules rouges 4.420.000
globules blancs..... 8.000
polyn.neut.....60 %
éosino... 2 %
monocytes... 8 %
lymphocytes.27 %

-urée sanguine ....0,62 g o/oo

L'hémoculture révèle la présence de bacilles subtillus après culture.

Dans les urines l'albumine ,l'acétone et le sucre sont absents.
L'examen cytobactériologique montre l'absence de germes.

La radiographie pulmonaire est normale.

Le 3 ème jour d'hospitalisation l'amélioration de l'état général est nette .
La température est revenue à la normale .Elle est de 37°.La tension artérielle à 9/4 à l'entrée est montée à II/7.Le pouls est de 88 pulsations/minute.

On remarque un début de régression du fond érythémateux.Tous les éléments maculovésiculeux se sont recouverts d'une fine croûte tandisque les bulles au niveau du cou s'affaissent.

Les lésions muqueuses commencent à s'effacer et la dysphagie est moins sensible qu'à l'entrée.

Le 9 ème jour d'hospitalisation

L'amélioration se poursuit toujours . L'état général est satisfaisant.Le malade est apyrétique .Sa tension artérielle est I0/6.et le pouls 80/mn.

Sur le plan cutané le fond érythémateux a complétement disparu .Toutes les vésicules se sont résorbées.Les dernières croûtes sont tombées.

Le malade considéré comme étant guéri on diminue progressivement les corticoîdes et on maintient la couverture antibiotique.
Il quitte le service le I5 Avril I969.

EN RESUME: Il s'agit d'une dermatose érythémato-vésiculeuse survenue chez un homme de 2I ans consécutive à l'absorption de médicaments et ayant évoluée vers la guérison sous l'effet de l'antibiocorticothérapie.

——— 000 ———

OBSERVATION N° 9

Madame J..S.. âgée de 40 ans est admise dans le service le II Août I969 pour une éruption bulleuse généralisée.

A son entrée la malade est dans un état très grave.Elle est prostrée.
Sa température est de 39°C.Le pouls petit et filant compte I30 pulsations à la minute.Sa tension artériel le confine au collapsus: elle est de 8/4.

Tout le tableau clinique est dominé par une dermatose faite d'un érythéme diffus sur lequel se soulèvent de grosses bulles aplaties,flaccident ,décollant l'épiderme sur de vastes surfaces.

Ces bulles presques vides se rompent à la moindre pression laissant sourdre un liquide jaune citrin.
Par clivage,l'épiderme plissé découvre un derme rouge suintant ,mieux visible sur les parties de frottement (fesses,omoplates,coudes,colonne dorsale).

Ces bulles siègent volontiers aux extrémités (avant-bras,mains,plante des pieds).
Sur le thorax et les membres on remarque quelques papules s'effaçant à la pression de même qu'un purpura ecchymotique.
Quelques espaces de peau saine sont encore reconnaissables.
Le visage est érodé,son épiderme frippé,déchiré, les paupières enflées,une conjonctivite intense rend la malade méconnaisable.
Les lévres sont fendillées ,couvertes de lésions nécrotiques ,hémorragiques.

Les muqueuses buccales et pharyngées sont ulcérées et saignantes.

L'interrogatoire de son mari nous révéle que 3 jours avant l'hospitalisation ,la malade a reçu une injection de Panstrilline et que 3 heures après cette injection une éruption généralisée,prurigineuse à type d'érythrodermie s'est installée.
La température est vite montée à 40°.La malade se plaint alors de sensation de brûlure ,d'asthénie et d'anoréxie.
Le lendemain des bulles se forment au niveau du cou

tandisqu'une dysphagie et une conjonctivite attestent de l'atteinte muqueuse.

Une deuxième injection de Panstrilline est alors faite:tous les signes cutanés,muqueux, généraux sont portés à leur paroxysme et la malade , choquée,manifeste des étouffements avec une dyspnée asthmatiforme,motivant aussitôt son hospitalisation.

Le mari nous apprend aussi une petite réaction allergique à la pénicilline survenue en I959 sous forme d'une éruption purpurique,récidivante en I964 à la streptomycine.(Ces médications ayant été prescrites pour une affection gynécologique)

Les examens biologiques pratiqués à l'entrée montrent dans le sang:

-vitesse de sédimentation
  Ière heure ....65 m/m
  2e heure ...I02 "
-formule de numération globulaire:
  globules rouges ...4.420.000
  globules blancs..... I0.000

  Polyn.Neut...76 %
  monocytes.... 4 %
  lymphocytes..I8 %
-urée sanguine ... 0,87 g o/oo
-glycémie..... I,20 g o/oo

Dans les urines l'acétone et le glucose sont absents .L'albumine est dosable.Elle est à I,40 go/oo. L'examen cytobactériologique révéle la présence de quelques leucocytes, unà deux hématies par champ, de même que le colibacille.

On institue un traitement associant
-une corticothérapie à forte dose
-une réhydratation avec électrolytes.
Localement on applique des pansements.

L'évolution se déroule ainsi:

24 heures après son admission la malade est dans un état grave.La température tombée

momentanément à 37° remonte à 38°2/IO.

L'état cutané est inchangé .De nouvel les bulles se forment sur l'abdomen.

Des crachats hémoptoïques apparaissent.

Devant cette ascension thermique nous faisant craindre une surinfection débutante on introduit dans la perfusion un antibiotique.(Solnicol).

Le 4 ème jour d'hospitalisation la malade est agitée.L'état général demeure toujours grave.
La tension artérielle est de 9/5.
Le pouls est rapide .Il est de I20 pulsations/minute.
La température atteint dans la matinée 39°6/IO.

L'éruption est inchangée .

L'épiderme continue à se déchirer et tombe en lambeaux.Sur toute la surface des fesses le derme est à nu.
Le dos est une véritable mosaïque de lésions diverses :derme nu,plaques érythémateuses,phlyctènes,rares espaces de peau saine.
Le décollement épidermique est relativement moins important sur les membres
Le signe de Nikolsky est présent là où l'épiderme existe encore.
L'exosérose est abondante.

Les lésions muqueuses persistent toujours:la langue est rotie ,les lèvres séches et fuligineuses,la face interne des joues est tapissée d'ulcérations hémorragiques.
La conjonctivite est intense et sur le pourtour du bord libre des paupières se dessine une trainée purulente.

Les examens biologiques montrent dans le sang :
-une urée à I,05 g o/oo
-une hématocrite à 38 %
-un taux de protides à 73 g o/oo.

Le 5 ème jour d'hospitalisation la malade est calme.

L'agitation de la veille a cédé au Valium.
La malade respire bien.
La température oscille ce jour entre 37°4 et 37°8/IO après un pic vers 9 heures à 39°4.
Le pouls varie entre I20 et I40 .La tension artérielle est en moyenne IO/5.

Le tableau cutanéo-muqueux est inchangé.

Sur le plan biologique ,on note ce jour une chute de la réserve alcaline à I7 volumes et une oligurie en fin d'après midi.

Dans le sang l'urée sanguine est à I,05 g o/oo
- l'ionogramme fait ce jour montre :

Na^+ I45 meq
K^+ .. 5,3 meq

Cl IIO meq
HCO_3 2I,5 "

L'examen cytobactétiologique des urines révèle la présence de quelques leucocytes et de colibacilles.

Le 6ème jour d'hospitalisation soit le I6 Août I969

l'état général semble s'améliorer.
La malade est consciente et calme.
Le matin la température est à 37°2/IO.
On note pour le pouls I20 pulsations minute et la tension artérielle IO/6.

L'oligurie menaçante de la veille a cédé au traitement.

Sur la peau l'épiderme est chiffoné frippé,soulevé par des effusions purulentes.

Les ulcérations muqueuses envahissent toute la cavité bucco-pharyngée ,n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Les examens biologiques pratiqués ce matin montrent dans le sang:

-une urée sanguine à.0,95 g o/oo
-une glycémie à ...I,45 g o/oo

-une réserve alcaline à 35 volumes.

La diurèse est de I.500 CC ce jour.

En fin d'après midi une agitation s'installe .
La température grimpe brusquement à 39°6 puis 39° 8.

Et la malade décéde vers 2I heures d'un arrêt respiratoire ,soit 6 jours après son admission.

EN RESUME:

Il s'agit d'une femme de 40 ans à antécédent allergiques certains ,qui après avoir reçue une injection de Panstrilline ayant déclenchée une éruption ,puis une deuxième l'ayant exacerbée,présente une dermatose bulleuse généralisée avec épydermolyse très importante.
Malgrè toutes les tentatives thérapeutiques ,elle décéde 6 jours après dans un tableau d'hyperthermie et de collapsus.

000

En résumé ,sur neuf cas de dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse concernant cinq hommes et quatre femmes dont les âges extrêmes sont de 20 et 67 ans ,l'évolution est de deux décés et sept guérisons .

Ci dessous un tableau récapitulant toutes nos observations .

N° des Observ.	Sexe	Age	Médicaments	Evolution
I	homme	67 ans	protéosulfan	guérison
2	femme	2I ans	kiron	guérison
3	homme	20 ans	pénicilline glucalcium grippospan	guérison
4	homme	2I ans	comprimés non identif.	guérison
5	femme	67 ans	Madribon calcium théophylline	décès
6	femme	26 ans	tandéril	guérison
7	homme	26 ans	sultirène	guérison
8	homme	2I ans	sultirène ozothine amphocyclin	guérison
9	femme	40 ans	panstrilli ne.	décés

R A P P E L

Les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse dont nous allons faire un rappel succint de leur grandes lignes telles qu'elles sont définies dans la littérature, sont actuellement classées en trois formes:

- le syndrome de Lyell
- le syndrome de Stevens-Johnson
- les formes pemphigoïdes.

000

Le syndrome de LYELL.

Atteint l'homme à tous les âges de la vie ,depuis quelques mois après la naissance (Martin Beare) jusqu'à 83 ans.(I8)
L'étude des observations de la littérature mentionne une prédominance chez la femme dans la proportion de 3 pour 2.

Le début est presque toujours aigu, annoncé par

-une ascension thermique dépassant 39° C
-un malaise général fait parfois de céphalées,sensation de brûlure cutanée,angine ,dysphagie, oedéme de la face (IO),arthralgies.

Puis brutalement un éxanthème très souvent prurigineux ouvre la scène:des macules d'un rouge vif confluent rapidement en larges placards érythémateux ,envahissant la presque totalité du revêtement cutané.
Ailleurs ,c'est une éruption érythémateuse en piqueté presque purpurique ,étendue en nappes diffuses ou localisée à une région du corps.
Plus rarement l'éruption est d'emblée bulleuse ,apanage des formes sévéres.(références bibliographiques N° I5,6,II)

Des lésions muqueuses peuvent apparaitre à ce stade ,intéressant les lèvres ,les cavités bucco-pharyngées et génitales.(24,4,6,I4,II,I8)

Puis survient la période d'état.

Quelques heures après ,sur ce fond érythèmateux devenu d'un rouge vineux ,se soulèvent des bulles plus ou moins volumineuses ,flaccides,renfermant un liquide jaune citrin,peu abondant.
Par confluence ,ces bulles très fragiles ,se rompant au moindre contact, vont décoller massivement l'épiderme sur de grandes surfaces.
Par un clivage spontané ou provoqué par un frottement quelconque ,l'épiderme se détache en vastes lambeaux,

découvrant un derme rouge suintant.
L'aspect du malade évoque bien les termes d'"ébouillanté" de "grand brûlé" de même que la désépidermalisation au niveau des mains et des jambes fait penser "aux gants" et aux "bas de soie" .(6)(I3)
La pression du doigt sur les zones érythémateuses non encore atteintes par le processus bulleux ,décolle facilement l'épiderme réalisant le signe de Nikolsky.

La face est oedématiée,les paupières enflées,les lèvres fendillées,tuméfiées et recouvertes de croûtes hématiques.
Une conjonctivite est souvent signalée.(20,I4,8,I,26)

Les muqueuses buccales,pharyngées et même nasales (25) sont le siège de lésions diverses: phlyctènes,ulcérations ,enduits blanchâtres, responsables de dysphagie et de trouble de la phonation (voix éteinte)(I0).L'écoulement nasal et oculaire est fréquent .Les muqueuses génitales sont parfois atteintes.(24,I6,I8,I9,I)

Enfin la chute des ongles a été signalée dans certains cas.(I0,I8,23)

L'état général est sévèrement altéré.
La fièvre élevée atteint 40° et même plus.
La prostration ,la torpeur confinent dans certains cas au coma.(22)
La photophobie ,le délire ,l'abattement sont fréquents.
La tension artérielle est basse bien que l'on observe rarement de collapsus.
Le pouls est rapide et faible .Les bruits du coeur sont assourdis.
La deshydratation est certaine ,plus ou moins importante mais bien difficilement appréciable au point de vue clinique .

Les examens biologiques sont peu explicites : les recherches bactériologiques demeurent dans un grand nombre de cas négatives.Cependant des signes de surinfection ont été souvent relevés.
La fréquence des leucopénies avec neutropénie signalée par certains auteurs (24,I4,8,I0) n'est pas retrouvée par d'autres.
Par contre une augmentation du taux de l'azotémie est notée plusieurs fois .(23,I4,8,I0). DEBRE pense qu'il

qu'" il faut y voir le reflet de la lyse tissulaire ". D'autre (Perrier) l'attribue à une insuffisance rénale.
On a signalé parfois une diminution du taux des protides sanguins.(24,I4,I5,I)Lebioda et Coll.insistent sur cette baisse du taux des protides.
D'autres examens demeurent d'interprétation difficile : on a signalé
- une baisse de l'ascorbémie .(4,8).Certain (Perrier) l'attribue à une insuffisance surrénalienne,conséquence du syndrome d'agression.
-une baisse de la sidérémie .
Les résultats de l'électrophorèse ne concordent pas toujours.Dans certains cas on a signalé une augmentation des gammas globulines .Dans de nombreuses observations où une électrophorèse est faite on remarque une augmentation sensible des alpha 2 globulines ,supérieure à II. (obs.I4,I5,I3,3I,33)

Très significatif est l'examen anatomopathologique qui montre :
-un clivage dermo épidermique avec des bulles sous épidermiques .(Cependant dans quelques observations publiées comme étant des"syndrome de Lyell" authentiques, des bulles intra épidermiques ont été notées. I4,25)
-nécrose totale de l'épiderme débutant par les couches profondes .
-une intégrité relative du derme.Ce dernier peut cependant être le siège d'un léger infiltrat lymphohistiocytaire péricapillaire.(24,I8,I5,9,2I)

Trois stades successifs peuvent être différenciés : (Bazex et Coll. 7)
-I° rupture entre le derme et l'épiderme dont les cellules basales sont disloquées avec apparition de granulation de mélanine.
2° nécrose de l'épiderme commençant par les couches les plus profondes.
3° nécrose totale de l'épiderme .

Evolution Quand elle est défavorable l'évolution se fait vers l'aggravation des signes généraux faisant sombrer le malade dans le coma et la mort survient dans un tableau d'hyperthermie et de collapsus,(20,6,26)

ou bien dans un tableau de déshydratation et d'insuffisance rénale:l'azotémie s'élève,une oligurie se manifeste tandisque s'installe une acidose.(La réserve alcaline et le P.H. s'effondrent)(23,7)
ou bien encore l'évolution est vite précipitée par une surinfection au pyocyanique ou au staphylocoque doré.(5,22)
Enfin des cas de mort subite sans aucune cause apparente alors que la guérison est imminente sont rapportés.(I4,8,22)

La gravité du syndrome de Lyell s'explique par l'extension des lésions au tégument ,surtout quand le clivage dermo-épidermique atteint de grandes surfaces (80%).Selon Martin-Beare le pronostic dépend de la surface atteinte et de l'âge du malade.Plus la surface est grande et l'âge avancé plus le pronostic est réservé.
Cette gravité du syndrome trouve aussi une explication dans le tableau de déshydratation et le déséquilibre hydro-électrolytique qu'il réalise ainsi que dans l'affaiblissement des défenses de l'organisme qui ouvre largement la porte à la surinfection.

Dans les cas favorables ,malgrè la gravité initiale du syndrome ,l'évolution se fait vers l'amélioration de l'état général. Les signes généraux s'apaisent progressivement .La nécrose épidermique cesse son extension ,les lésions bulleuses régressent , l'épiderme se répare et la guérison survient en 2 à 3 semaines.

Des séquelles peuvent être observées dans un nombre non négligeable de cas.
Elles consistent en une perte de l'élasticité des téguments ,une pigmentation localisée sur le fond érythémateux préexistant ,enfin une chute des ongles dont la repousse est extrêmement lente.(2,I0 I8,30)

Des récidives ont été notées.(5,8, I8,I9)

Le syndrome de STEVENS-JOHNSON

Deux pédiatres américains Stevens et Johnson isolent en I922 un syndrome qui porte depuis leur nom.

Lamy et Coll. identifient ce syndrome à l'ectodermose pluriorificielle décrite en I9I6 puis en I923 par Rendu et Fiessinger.(IO)

Cette affection survient chez des sujets jeunes ,souvent de sexe masculin, en période hivernale (Degos) ou printanière.(Bureau et Coll.)

Selon Degos (traité de dermatologie) le début est brutal,d'allure toxi-infectieuse ,marqué d'emblée par la gravité des signes généraux : état trés altéré,température élevée ,frissons,prostration,délire ,déshydratation.

En même temps se manifeste une atteinte des différentes muqueuses :des lésions bucco-pharyngées faites initialement de bulles ,envahissent la face interne des joues ,voile du palais,pharynx ,puis cédent place à de larges érosions saignantes et recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux grisâtre. On peut noter de la dysphagie et de l'hypersialorrhée.
Les lèvres sont tuméfiées,ulcérées et croûteuses.
Le pourtour narinaire est érodé avec jetage nasal sérosanglant.
La conjonctivite est intense ,constante ,avec écoulement purulent.Les paupières sont oedématiées.
Il existe une atteinte urogénitale faite de balanite érosive ,d'érythème péri-méatique ,une vulvite vésico-bulleuse ,une uréthrite avec écoulement amicrobien.
Enfin on signale une atteinte des régions anales et périanales.

L'atteinte cutané se fait tardivement par rapport à celle des muqueuses.Parfois même elle est absente.
Les lésions sont variées: éruption de type érythé-

me polymorphe où des papules,vésicules,bulles peuvent apparaitre sur peau saine ou sur un érythème préalable.
Les bulles sont non extensives ,se développant souvent sur des plaques érythèmateuses.On ne retrouve pas les vastes clivages épidermiques du "Iyell" .
Le signe de Nikolsky est négatif.
Une atteinte des phanères est possible.(pério yxis,chute des ongles,alopécie)

Des manifestations viscèrales sont notées,surtout une pneumonie atypique initiale ou tardive que certains auteurs considèrent comme un élément constitutif du syndrome de Stevens-Johnson.

Les examens biologiques sont difficiles à interpréter:
On a signalé une leucocytose modérée avec ou sans éosinophilie suivant les auteurs.
Parfois une albuminurie isolée ou accompagnée de cylindrurie traduit une atteinte rénale.

Les examens histologiques montrent toujours un derme très infiltré.

L'évolution malgrè la gravité initiale du syndrome demeure favorable .
La guérison est fréquente et rapide sous l'effet de la thérapeutique.
Dans les cas sévères la mort peut survenir.

Les complications sont celles de la conjonctivite qui peut évoluér vers les lésions nécrotiques compromettant la vision.

——————— 000 ———————

Les formes pemphigoïdes

I°-LES TOXIDERMIES BULLEUSES

Elles sont secondaires à certains médicaments : iode ,iodure,bromure,phénol phtaléïne,barbituriques.
Elles se présentent sous la forme d'une éruption bulleuse
-soit muqueuse affectant les cavités buccales et génitales,
-soit cutanée : les bulles peuvent être réduites à deux ou trois ,regroupées dans une région du corps, ou bien disséminées sur tout le tégumentet assez nombreuses.
Ces bulles à contenu clair surviennent sur une peau saine ou sur des taches érythémateuses .Secondairement elles peuvent s'infecter ,devenir purulente et même s'ulcérer.
Elles sont souvent associées à d'autres types de réactions cutanées :érythème,nodules, et ce polymorphisme de l'éruption plaide bien en faveur d'une toxidermie.

Ces toxidermies bulleuses engendrées par la prise d'un médicament disparaissent habituellement dés l'arrêt de celui-ci.
Mais si la médication est poursuivie on peut assister à des troubles généraux sévères pouvant aller jusqu'à la cachéxie avec persistance des lésions cutanées.
(Degos traité de dermatologie)
Certaines formes de toxidermies bulleuses sévères,selon cet auteur,rappellent bien le syndrome de Lyell.
Ces toxidermies bulleuses récidivent avec la reprise du médicament.

2°- L'ERYTHEME POLYMORPHE
(dans sa forme vésiculo-bulleuse).

Le début s'annonce par une éléva - tion thermique ,arthralgies,angine,

Puis apparait une efflorescence de

vésicules ou bulles prenant naissance sur un fond érythémateux ou sur sa périphérie.

L'aspect caractéristique de cette forme est celui d'une cocarde dont le centre est occupé par une macule entourée d'un anneau rouge sombre.Ce dernier est lui même cerclé d'une couronne vésiculeuse ,puis vient un autre anneau rouge et enfin une aréole rose mal délimitée.

Souvent ces vécicules sont nombreuses ,de taille petite ,mais par confluence peuvent aboutir à de véritables bulles réalisant alors la forme hydroa de l'érythème polymorphe.
Ces bulles peuvent se soulever sur une zone érythémateuse,la recouvrant partiellement ou même totalement en empiétant sur les parties saines de la peau ,réalisant l'aspect d'une bulle de pemphigus.

L'atteinte des muqueuses est fréquente : l'hydroa buccale se manifeste par des phlyctènes remplacées par des érosions ,parfois recouvertes d'un enduit pultacé.
Les conjonctives sont rarement atteintes.

Les examens biologiques montrent l'absence d'éosinophilie dans le sang et le liquide des bulles.
Le test de sensibilisation à l'iode est négatif.

Les examens histologiques montrent
-une bulle sous épidermique
-un épiderme détaché en bloc du corps capillaire.
-une absence d'acantholyse
-des zones de nécrose au niveau du corps muqueux.

L'évolution est en général bénigne sous l'effet de l'antibiocorticothérapie.

Les formes bulleuses peuvent récidiver mais après un temps assez lointain.

DISCUSSION ETIOLOGIQUE

Dans toutes ces formes de dermatoses bulleuses que nous venons de rappeler ,il existe une notion de prise médicamenteuse préalable.

La coincidence de la survenue d'une éruption bulleuse après ingestion d'un médicament suggére l'idée d'une relation possible de cause à effet,relation confirmée d'ailleurs par l'apparition de récidive lors d'une nouvelle prise.

De nombreux produits sont accusés. La responsabilité d'une trentaine de médicaments est invoquée dans les différentes publications. Parmi eux une large place est réservé aux

A-SULFAMIDES

I°-LES SULFAMIDES A ACTION RETARD OU SEMI-RETARD.

La sulfaméthoxypyridazine (sultirène) parait être l'agent le plus fréquemment incriminé dans ces dermatoses.
Vissian,Maupetit,Dugois,Michon rapportent des observations de dermatose bulleuse où ce produit est retrouvé à l'origine de l'éclosion de l'affection.
Perrier attire l'attention sur sa responsabilité dans 23 cas sur 7I dénombrés dans la littérature. Parmi ces 23 cas il note I4 "syndrome de Lyell" proprement dit (dont 7 mortels) et il en rattache 9 aux formes apparentées (soit 6"Stevens-Johnson" et 3 "érythème polymorphe").
Dans ses statistiques ,cet auteur met à l'actif du sultirène 33 % de cas enrégistrés dans la littérature.
Il démontre ses effets en invoquant une observation où ,après guérison du malade ,l'administration d'une faible dose de ce produit détermine au bout de la sixième heure le réveil de la dermatose.

La sulfadiméthoxine (madribon)est citée par Perrier où il la retrouve associée à l'aspirine dans une observation de syndrome de Lyell rapportée par Jarkowski et dans 2 cas de Stevens-Johnson.

Tout récemment Huriez et Coll. (1969) signalent un cas de toxidermie consécutif à un traitement à la sulfamétoxydiazine (Bayréna,Kiron),cas qui rejoint celui de Témime sur les allergodermies bulleuses.(41)

Une campagne de prophylaxie de masse à la méningite cérébro-spinale au Maroc en 1967 permet à Bergoend et Coll. de noter les nombreuses réactions à la sulformétoxine (Fanasil) ,sulfamide long retard. Sur 110.000 sujets ils ont relevé 997 cas classés en forme bénigne ,moyenne et grave et s'échelonnant cliniquement de l'urticaire au syndrome de Lyell.

Enfin Perrier dans son étude mentionne un cas dû à la sulfamétoyl (irgafène) et un autre à la trisulfazine .

2°- LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

peuvent être à l'origine de dermatoses bulleuses. Bondurant et Coll.(35) rapportent en 1966 l'observation d'un malade de race jaune décédé à la suite d'une tentative d'équilibration de son diabète par le carbutamide (glucidoral) dans un tableau d"ébouillanté".
Ce produit est signalé encore par Bazex mais associé à l'aspirine .
Duperrat le suspecte chez un malade qui présente une nécrose épidermique après un traitement polymédicament et chez qui le test de Shelley s'avère positif pour le glucidoral et la furadoïne.
(Ce test de Shelley est un moyen utilisé dans les intolérances médicamenteuses pour identifier le produit responsable d'accident thérapeutique.
Le principe de ce test consiste en la détection in vitro d'anticorps sériques par la mise en prèsence du sérum à tester et des basophiles du lapin.
En cas de test positif ceuxci subissent des modifications de structure appelées "dégranulation").

3°-LES SULFAMIDES DIURETIQUES

Duverne et Thorel laissent planer un doute sur l'acétazolamide (Diamox) par les cas mortels qu'ils ont rapportés et où il se trouve associé à d'autres médicaments.(I2,26)

B- LES ANTIBIOTIQUES

Nous sont déjà connus par leurs effets secondaires qui se limitent à des érythèmes maculeux ou le plus souvent à des urticaires; ces manifestations traduisant leur intolérance.
Cependant des accidents plus graves à type de dermatose bulleuse ont été rapportés.
Simeray en I964 signale la survenue d'un syndrome de Lyell après pénicillinothérapie chez un malade déjà sensibilisé à ce produit.(I8)

Dugois en I966 incrimine la Ristocétine dans un cas d'épidermolyse aigue.(22)

Amblard rapporte le cas d'un syndrome de Lyell dû à la spiramycine (Rovamycine).

Hadida en I969,note un test de shelley douteux pour la transcycline chez un malade qui présente des"allergides érythémato-purpuriques et bulleux" consécutifs à un traitement associant plusieurs antibiotiques.(38)

Enfin Dugois parle de sirop d'héxacycline chez un nourisson présentant un syndrome de Lyell et traité auparavant par des antithermiques et de l'érythra.(32)
Cet auteur mentionne parmi les antibiotiques responsables d'accidents graves la pénicilline,la tétracycline et l'actinomycine.

C-LES ANTIINFLAMMATOIRES ,LES ANTITHERMIQUES,LES ANTIANALGESIQUES

se sont révélés à maintes reprises à l'origine de dermatoses sévères comme l'attestent les nombreuses publications de la littérature.

L'ASPIRINE est retrouvé dans un des 4 cas princeps de Lyell, associé à la poudre de Dower.
Rousselot et Labram après avoir traité un syndrome de Lyell apparu chez une malade ayant ingérée de nombreux médicaments, constatent une récidive quelque temps plus tard à la prise de la nopirine. En comparant les produits entrant dans la composition de la nopirine avec ceux de la vicéine absorbée antérieurement, ils remarquent que l'acide acétyl salicylique est commun aux deux spécialités.
Ainsi donc, ils concluent à la responsabilité de ce produit. (I9)

La BUTAZOLIDINE est signalée dans les travaux de Lyell.
Les preuves en faveur de son action toxique sont démontrées par de nombreuses publications:
l'observation de Bazex (II) mentionne la prise de comprimés de butazolidine dans les antécédents immédiats d'une malade ayant présentée un syndrome de Lyell.
La dermatose bulleuse survenue chez la malade de Calas (2) est apparue après un traitement aux suppositoires de butazolidine -amidopyrine.

Citons encore la PHENACETINE, l'AMIDOPYRINE.

Les cocktails de ces produits sont souvent incriminés sans en connaître la part de responsabilité de chacun des constituants. (réf. bibliog. N° 4,6,I5,8)

D-LES HYPNOTIQUES, LES SEDATIFS, LES NEUROLEPTIQUES

sont aussi incriminés.
Debré et Coll. signalent l'association gardénal-dihydan chez une épileptique, de même qu'ils retrouvent dans les jours précédants un syndrome de Lyell chez une jeune fille de I6 ans, l'absorption de phényl éthyl malonylurée associée à l'aspirine. (IO)

Griveaud et Achard imputent la dermatose bulleuse apparue chez un grand comitial à la phénacétylurée après 8 jours de traitement. (29-30)

Citons le Nozinan et la Posédrine parmi les neuroleptiques. (37,44)

E-DIVERS AUTRES MEDICAMENTS

sont signalés.

Un cas de syndrome de Lyell rapporté en I963 par Huriez est dû au Dolosal.(23)

La phénol phtaléïne est notée dans 3 observations. Celles de Témime ,de Lang(I956) de Browne et Ridje).

L'hydroxychloroquine est citée par Arrighi.(34)

L'indométacine est imputé dans un cas de Toxidermie bulleuse par Duperrat.(43)

Nous avons relevé dans la littérature un cas de syndrome de Lyell apparu chez un jeune enfant à la suite d'un traitement immuno-suppresseur.(33)

Signalons enfin l'observation de Boquiem et Coll. (I957) où le décollement épidermique est apparu après une vaccination antivariolique.(29)

——— 000 ———

près ce tour d'horizon sur les agents médicamenteux relevés dans la littérature nous allons envisager maintenant les différents produits qui peuvent être incriminés dans nos observations.

OBSERVATION N° I

Le PROTEOSULFAN est une association de -protéolysat soufré ...0,20 g et d' -acide acétyl salicylique 0,25 g par comprimé.
C'est le seul médicament que prend le malade pour son affection rhumatismale.

La coincidence de l'éruption apparue quelques heures après son ingestion incite à l'incriminer.

On ne peut pas dire cependant lequel des deux constituants est responsable ,mais si on se réfère aux données de la littérature ,il est permis d'émettre un doute sur l'acide acétyl salicylique puisque ce produit a déjà été incriminé dans l'étiologie de ces dermatosesbulleuses.

OBSERVATION N° 2

La sulfamétoxydiazine+ est un sulfamide semi-retard dont les accidents rares sont déjà rapportés dans la littérature . (+kiron)
Ce produit semble être à l'origine de cette affection car il est le seul médicament absorbé par cet-malade .
La brusque éclosion de l'éruption ,quelques heures après son ingestion,plaide en faveur de sa responsabilité.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit de tout un cocktail où cinq médicaments sont en cause: PENICILLINE STREP-

TOMYCINE-CALCIUM-PERNAZENE-GRIPOSAN. Ce dernier est constitué par l'association de vitamines BI,C,quinine et acide acétyl salicylique.
L'éruption est apparue après le quatrième jour de ce traitement.

On ne peut départager la responsabilité de chacun ,mais l'attention est attirée par la fréquence des accidents dûs aux antibiotiques et à l'aspirine.

OBSERVATION N° 4

Dans ce cas,ce qui est certain c'est la prise d'un médicament sous forme de comprimés qui a déclenché la dermatose.

Malheuresement nous n'avons pu identifier ces comprimés.Nous pensons cependant que le syndrome présenté par ce malade il y'a une année serait dû à ces mêmes comprimés qui ont sensibilisé son organisme.

OBSERVATION N° 5

L'association de MADRIBON-CALCIUM-THEOPHYLLINE a provoqué l'érythrodermie suivie de la nécrose épidermique.
Ces lésions se sont manifestées après la prise du quatrième comprimé de Madribon.

De par les nombreuses publications de la littérature incriminant les sulfamides et les quelques cas isolés de dermatose bulleuse rattachés à ce produit ,il nous semble logique d'imputer la responsabilité de cette affection mortelle au madribon.

Quant au calcium et la théophilline aucune observation en notre connaissance n'a été rapportée.

OBSERVATION N° 6

La malade est déjà connue de notre

service où elle y a séjourné en I966 quelques jours pour une allergie au TANDERIL
Deux ans après ,une affection gynécologique motive la prescription de ce produit sous forme de suppositoire.
La réaction est d'emblée rapide ,7 heures après la prise d'un seul suppositoire.

Notre malade en I966 a été avertie qu'elle ne doit plus jamais ingérer de Tandéril.Comme il a été prescrit par voie rectale ,elle croyait donc respecter notre conseil en pensant que seule la voie orale était dangereuse .

Le tandéril est un dérivé de la pyrazolone .Nous savons que dans la littérature la butazolidine de même que l'amidopyrine ,qui sont des dérivés pyrazoloniques sont déja incriminés dans de nombreux cas de dermatoses bulleuses.

Sa nature suspecte ,l'accident dont il est responsable il y'a deux ans et la brusque éclosion de la dermatose après une dose minime de ce médicament,nous autorisent à imputer la récidive de cette affection au tandéril.

A remarquer que dans cette observation il existe une notion de sensibilisation antérieur de l'organisme.

OBSERVATION N° 7

La dermatose bulleuse est apparue après ingestion de sultirène.

Ce dernier est un sulfamide semi-retard bien connu dans la littérature et qui a déja fait ses preuves en matière de toxidermie bulleuse.

Notons que l'éruption est apparue après la prise du I8 ème comprimé soit 20 jours après le début du traitement.

Cette observation rappelle celles de Vissian,Maupetit(I) Dugois etc...

OBSERVATION N° 8

L'éclosion du syndrome chez ce malade s'est manifestéà la suite d'un traitement au sultirène ,ozothine,amphocycline pour une affection bronchique.

Cette médication est poursuivie pendant I2 jours sans aucun incident .L'état général s'est amélioré à tel point que le malade se sentant bien arrête de lui même le traitement.

Trois jours après l'arrêt de ce dernier apparait l'éruption .

Lequel accuser des trois médicaments?

Bien sûr en Ier lieu le sultirène parceque de nombreuses observations ont démontré les accidents dont il est responsable.
Puis l'amphocycline .C'est un antibiotique dont nous ne pouvons pas nier la suspicion.C'est une cycline et des publications ont suspecté la transcycline (par un test de shelley douteux),la tétracycline ,l'héxacycline.
En dernier lieu l'ozothine.Il ne semble pas que ce produit fut incriminé dans la littérature.

Il aurait été souhaitable dans ce cas de faire un test de Shelley pour essayer de départager la responsabilité de chacun des trois médicaments..

Nous prenons donc en considération l'association des trois produits sans oublier que le taux de responsabilité du sulfamide est de loin le plus important.

OBSERVATION N° 9

L'injection de Panstrilline (qui est une association de pénicilline et de streptomycine dosée respectivement à I million d'unités et 0,50 g gramme) nous semble être à l'origine de cette dermatose bulleuse mortelle .

L'éruption généralisée est apparue 3 heures après cette injection.

Cet intervalle de temps assez rapproché nous autorise à suspecter cette Panstrilline d'autant plus qu'une deuxième injection de ce produit plonge la malade dans un état de choc ,portant à leur paroxysme tous les signes prémonitoires.

Cette malade a déjà manifesté une sensibilité en I959 à la pénicilline et en I964 à la streptomycine.

Cette observation rejoint celle de Simeray (I8)

Que doit on tirer de la conclusion de cette discussion étiologique .

LE PREMIER POINT est que les dermatoses bulleuses quelle que soit leur forme sont souvent déclenchées par des médicaments d'espèce variée.

Dans nos neuf observations :

- 4 sont dûes aux sulfamides anti infectieux et de spécialité différente: madribon, sultirène ,kiron.
- I cas à la pénicilline
- I au protéosulfan
- I au tandéril
- I au cocktail pénicilline ,streptomycine , calcium,pernazène ,gripposan.
- Enfin un seul cas où les comprimés n'ont pu être identifiés.

Nous remarquons à première vue que tous ces médicaments sont déjà signalés dans la littérature.

Nos observations N° 6 et 9 viennent à l'appui de cette étiologie médicamenteuse puisque nous avons constaté la récidive de la dermatose quelques heures après la prise du même produit.(respectivement le tandéril et la pénicilline)

La responsabilité des médicaments est bien ressortie dans les travaux de BERGOEND et Collaborateurs puisqu'ils ont eu de nombreux cas (997) de dermatoses rassemblés en un temps exceptionnel lors de la campagne prophylactique de la méningite cérébro-spinale au Maroc.

Rapportons ce qu'ils écrivent dans les annales de dermatologie et syphiligraphie en I968 : " il semble en fait que l'étiologie médica-

menteuse puisse être retenue ici car l'apparition et la disparition des dermatoses bulleuses a coincidé avec le début et la fin d'une large campagne de prophylaxie de masse à la sulformétoxine ".

Ceci rejoint les constatations de Perrier qui dénombre sur les 71 cas relevés dans la littérature 54 observations où une étiologie médicateuse est retrouvée.
Il ajoute :" la coincidence entre la prise d'un médicament et la survenue d'un syndrome de Lyell est beaucoup trop fréquente pour être fortuite.".

Cependant si cette étiologie médicamenteuse de ces dermatoses bulleuses est unanimement reconnue ,elle semble l'être un peu trop au grè de Lyell qui au congrés international de dermatologie à Munich en 1967 " affirme que dans les 3/4 des cas aucun médicament ne pourrait être valablement incriminé".(Vissian 33)

Il se base sur les 128 cas britanniques qu'il a réunis après 11 ans et où il ne retrouve une étiologie médicamenteuse que dans un 1/4 seulement.

Selon Touraine (45) " il ne faut pas ,dit Lyell ,rendre responsable des médicaments que l'on a donnés au malade pour traiter la phase prodromique"

Il demande que des critères précis de temps doivent être exigés et qu'un test de Shelley doit être systématique pour les médicaments incriminés.

Toujours selon Touraine ,les trois autres quarts se répartiraient ainsi:

- un quart où l'étiologie est staphylococcique ,principalement chez l'enfant ,dûe au staphylocoque doré (phage type 71) localisé initialement au revêtement cutané ou aux voies respiratoires.

- un quart représente le groupe où le syndrome de Lyell apparait au milieu d'une maladie générale. Celle çi pouvant être soit une infection (profonde ou virale) soit une hémopathie.

- le dernier quart constitue le groupe "idiopathique " où aucune étiologie ne peut lui être rattachée.

Martin Beare sur IO observations de ce syndrome ne retrouve que dans un cas un médicament en cause et il conclut :" dans l'état actuel de nos connaissances on peut seulement émettre des hypothèses quant à l'étiologie de ce syndrome mais il est possible que bien des facteurs différents soient à l'origine de la sensibilité épidermique".

Vissian et Collaborateurs tentent d'expliquer cette "absence d'absorption antérieure de drogue " en suggérant une théorie virale.

L'étiologie médicamenteuse joue un rôle certain comme le témoignent nos observations et le grand nombre de cas rapportés dans la littérature.

Les proportions de cette étiologie médicamenteuse ,considérées très importantes par la plupart des auteurs ,semblent ,selon Lyell et Martin Beare un peu trop exagérées.

Ceci nous incite à l'avenir ,à multiplier les recherches biologiques ,dans la mesure de notre possible ,pour voir si cette étiologie est si fréquente qu'elle parait l'être ,et si vraiment des médicaments ne sont pas incriminés à tort parce que comme le dit Lyell, ils ont été donnés à la phase prodromique.

DEUXIEME POINT :

Nous remarquons d'aprés les données de nos observations qu'il existe un intervalle de temps séparant la prise du médicament à l'éclosion de l'éruption .

Cet intervalle de temps varie de quelques heures à quelques jours comme le montre le tableau ci dessous.

Nombre de jours à partir du début du traitement	Nombre de cas	N° des cas	Médicaments en cause
I er jour	3	I-6-9	pénicilline tandéril protéosulfan
3ème jour	I	2	kiron
4ème jour	3	3-4-5	cocktail: pénicilline streptomycine calcium gripposan pernazène Madribon calcium théophylline comp.non identifié.
I5 ème jour	I	8	sultirène ozothine amphocycline
20 ème jour	I	7	sultirène

Ce délai semble varier suivant le terrain des malades et le produit ingéré.

I°-Nos malades N° 6 et 9 préalablement sensibilisés respectivement au tandéril et à la pénicilline développent plus rapidement leur dermatose .Le pre-

mier en 7 heures ,le deuxième au bout de la 3ème heure.

Cette relation entre la notion de sensibilisation antérieure et la précoce apparition des lésions est retrouvée dans l'observation de woringer (5) où cet auteur note le déclenchement de l'épidermolyse 24 heures après le premier suppo de lamaline et IO heures après le deuxième chez une malade qui a déjà présenté à deux reprises,en I953 et I957 un épisode analogue. Le 3 ème lui a été fatal..

Simeray en I964 (I8) signale un cas similaire chez un homme déjà sensibilisé à la pénicilline et chez qui les premières lésions apparaissent 48 heures après injection de cet antibiotique.

Rousselot et Labram (I9) mentionnent une récidive brutale ,en quelques heures ,après ingestion de nopirine chez une malade qu'ils venaient de soigner I5 jours auparavant d'un syndrome de Lyell.

Perrier rappelle à ce propos une observation où le malade guéri de sa dermatose présente 6 heures après la prise d'une faible dose de sultirène les premiers signes de la récidive.

La malade de Degos (8) décédée brusquement d'un syndrome de Lyell et ayant présentée dans les années précédentes deux épisodes similaires a réagi assez tardivement soit au 3 ème jour .
Il est à noter cependant que chez les malades où cette notion de sensibilisation antérieure n'existe pas les réactions aux antipyrétiques analgésiques (lamaline ,salgydal) se font souvent assez tardivement .

2°- Quant aux produits responsables ,il semble selon notre tableau que la réaction est précoce pour les antibiotiques comme le montre notre cas N°9.
Dans la littérature l'intolérance à la ristocétine s'est manifestée au bout de 24 heures.
Amblard et Coll. parlent d'un syndrome de Lyell d'une"extrême précocité" secondaire à la spiramycine.

Nous remarquons aussi que les sulfamides se situent au bas du tableau et que le délai de mani-

festation des troubles est tardif ,variant du 3ème au 20 ème jour.

La littérature fournit de nombreuses observations relatant ce phénomène de déclenchement tardif de l'éruption par rapport à l'ingestion du médicament.Références bibliographiques N° 23,2,I4, I5,26 etc..
Nous rappelons celle de Maupetit .Un syndrome de Lyell est observé chez un enfant de I2 ans après épuisement de tout un flacon de sultirène. Un mois auparavant il avait pris impunément un autre flacon motivé par une sinusite.

Bergoend et Coll.mentionne que " 80% des réactions (à la sulformétoxine) sont survenues entre le 7 ème et le 28 ème jour du traitement ".

Quant à Lyell ,il remarque pour les sulfamides un délai d'apparition des lésions de 6 à 7 jours et pour les butazones de I5 jours.

ISCUSSION NOSOLOGIQUE

En ayant toujours présentes à l'esprit les trois formes de dermatose bulleuse ,nos observations vues maintenant sous un angle nosologique montrent que 3 d'entre elles répondent au syndrome décrit par Lyell ,3 à celui de Stevens-Johnson et 3 aux formes pemphigoïdes.

Nos malades dont les N° d'observations sont I,5,9 ,semblent rentrer dans le cadre du syndrome de Lyell.
Nous rappelons que le cas N° I est l'homme de 67 ans qui a ingéré du protéosulfan et dont la dermatose a évolué favorablement .
Les cas N° 5 et 9 sont des femmes âgées de 67 et 40 ans ,décédées d'une monstrueuse épidermolyse engendrée par le madribon et la panstrilline.

Ces 3 malades s'intégrent dans le cadre du syndrome de Lyell

I°- Par leur tableau clinique:

- D'abord le mode de début est commun aux 3 malades:
Il est suraigu ,d'allure toxi-infectieuse.L'hyperthermie fréquente cependant dans ce syndrome n'existe pas chez la malade N° 5 ,mais elle surviendra dans la phase évolutive.
L'état général n'est franchement altéré initialement que pour la malade N°9. Nous l'avons admise dans le service dans un état de collapsus cardiovasculaire.(T.A.8/4)
Pour les deux autres cas cette atteinte apparaitra dans la période évolutive.

- Les premiers signes de l'éruption se sont révélés par l'installation d'une érythrodermie commune aux trois cas et précédée d'un prurit intense.

Sur un grand nombre d'observations de la littérature que nous avons étudiées nous avons noté un prurit préalable.

Puis sur ce fond érythémateux sont apparuesdes phlyctènes géantes,aplaties,renfermant peu de liquide .L'épiderme est ridé à leur niveau et sa rupture met à nu le derme de couleur rouge foncé.Cet aspect évoque les diverses comparaisons imagées notées dans la littérature : "ébuoillanté" (cas N° 5 et 9) et "écorché vif" pour le N° I.

La localisation des lésions se fait essentiellement au niveau des 4 membres (surtout les inférieurs pour le N°5) et au tronc pour le 9. Dans le cas N°I ,elles se sont cantonnées aux membres supérieurs visant électivement les avant-bras.

Il se dégage une notion de surface corporelle atteinte :dans les cas N° 5 et 9 l'étendue de ces lésions atteint les 80 % ,surtout dans la phase évolutive.Quant au N° I la superficie des zones érodées est relativement beaucoup plus discrète et plus localisée.

- L'atteinte des muqueuses est présente chez les 3 malades ,mais surtout spectaculaire dans le cas N° I (voir photo).La sévérité de ces lésions se remarque dans le début de la phase évolutive pour le N°9 et plus tardivement pour le 5.

Ces lésions consistent en une conjonctivite (9),ulcérations labiales,gingivorragies,érosions périnarinaires .... .

2°- Sur le plan clinique

Nous rappelons dés lors que les examens biologiques dans la littérature sont peu explicites et souvent controversés.

Nous avons noté

Des signes infectieux dans les cas N° I et 9.

Une leucopénie à 4.050 globules blancs sans neutropénie .(5)

L'urée sanguine est augmentée franchement dans les cas N° 5 et 9 ,normale dans le I.

La glycémie est à la limite de la normale dans les observations N° I et 9 ,augmentée considérablement dans la phase évolutive du N° 5 avec glucose dans les urines(2,42 g o/oo) dûe probablement à la corticothérapie.

Le taux des protides s'est révélé normal dans le cas N° 9.(70 g o/oo)

3°- Sur le plan évolutif

Nous avons noté une aggravation progressive de l'état général pour les trois malades. Les signes généraux malgrè la thérapeutique ,n'ont pas été amendés.

Nous avons remarqué l'extension de la nécrose épidermique et la découverte du derme sur des surfaces plus importantes pour les malades 5 et 9 .

Pour le cas N° I le processus extensif nécrotique n'a pas évolué et l'antibiocorticothérapie semble l'avoir arrêté.

Une surinfection est notée chez les malades

-au pyocyanique pour le 5

-au staphylocoque doré pour le cas N° I.

-le colibacille est retrouvé dans les urines de la malade N° 9.
La brusque hyperthermie du dernier jour de cette malade et les effusions purulentes sous épidermiques laissent croire à la présence de germes plus virulents (staphylocoque, pyocyanique)

Nous rappelons à ce propos que la malade de Thorel est morte d'une surinfection au pyocyanique et celle de Duperrat au staphylocoque.

Enfin, les deux malades 5 et 9 sont décédées dans un tableau toxi-infectieux : la température est de 40° pour le cas N° 9 et 39° 8/10 pour le 5. Il s'est surajoutée à cette malade une insuffisance rénale progressive. Sa diurèse est nulle le dernier jour et l'urée sanguine est à 2,22 g o/oo. Pour le cas N° I la guérison n'est survenue qu'au bout d'un mois de traitement.

4°-Sur le plan étiologique

Nous rappelons que nous avons rattaché les deux cas mortels à la panstrilline et au madribon, et le cas N° I, ayant évolué favorablement au protéosulfan.

Deux autres de nos malades semblent correspondre à la forme décrite par Stevens-Johnson. Ce sont les cas N° 7 et 8.

-Sur le plan clinique

le syndrome s'est manifesté d'une manière aigue avec atteinte sévère de l'état général .L'hyperthermie est présente chez les deux malades 40° chez le N° 7 et 38° 2/10 pour le 8. La tension artérielle est effondrée chez ce dernier (9/4) et le pouls est accéléré dans les 2 cas.

Tout le tableau clinique est dominé par la sévérité de l'atteinte muqueuse où on rencontre des lésions à type d'ulcérations labiales hémorragiques,d'érosions périnarinaires (8).

Les muqueuses de la cavité bucco-pharyngée sont le siège d'ulcérations superficielles et de phénoménes congestifs.(7,8)
La dysphagie est de ce fait présente chez les 2 malades.
Un catarrhe nasal sérosanglant et des gingivorragies sont remarqués chez le malade N°7.

L'atteinte des muqueuses génitales est relevée dans les deux cas et plus particulièrement le N°7 chez qui on voit apparaitre un écoulement sanguinolent au méat urinaire.

Nous n'avons pas remarqué de conjonctivite évidente dans les deux cas mais nous avons noté un oedéme palpébral chez le N° 7.

Les lésions cutanées sont constituées d'éléments maculo-vésiculeux ,plus ou moins rapprochés et de taille variable.

Dans le cas N°7 la confluence des vésicules au niveau du dos réalise un décollement épidermique diffus.Mais l'épiderme n'est pas rompu et le derme n'est donc pas à nu.

Signalons enfin que ces lésions sont survenues sur un fond érythémateux préabable.

La particularité du syndrome de Stevens-Johnson ,outre l'intensité des lésions muqueuses ,est la localisation péri-orificielle des lésions.
Nous l'avons remarquée chez les deux malades:

Cas N°7 - les narines sont couvertes de croûtes nécrotiques.
-les lèvres sont le siège de lésions hémorragiques
-le gland est ulcéré et suintant.

Cas N°8 -les lèvres sont fendillées, enflées, avec lésions nécrotiques et ulcérations superficielles.
-le gland est le siège de phlyctènes et d'érosions périméatiques
-l'épiderme des bourses et des régions périanales est atteint par le processus éruptif.

-Sur le plan biologique

Malgrè l'état toxi-infectieux des 2 malades la formule de numération globulaire est à peu près normale.

-Sur le plan évolutif

L'amélioration est la régle pour les deux malades. La guérison s'en est suivie au bout de I6 jours pour le cas N°8 et 38 jours pour le N°7. Chez ce dernier, la réponse au traitement est tardive et malgré l'antibiocorticothérapie que nous avons instituée dés l'entrée, le processus éruptif continue son évolution.
Au bout de IO jours le malade est toujours dans un état grave.
Ce n'est que vers le treizième jour d'hospitalisaqu'on obtient l'amélioration de l'état général et le début de régression des lésions cutanéo-muqueuses.

Quant au malade N° 8 une hémoculture pratiquée dés son admission dans le service révéle la présence de bacille subtillus après culture.

Nous avons également inclus dans ce syndrome l'observation N°2. C'est le cas de la jeune femme qui, après avoir ingéré du kiron, présente une érythrodermie.

Chez cette malade, l'atteinte des muqueuses est très prononcée. Les lésions sont variées congestion, oedéme, ulcérations affectant les paupières, la cavité bucco-pharingée et même l'arbre respiratoire puisque cette malade nous a fait une petite

hémoptysie à l'entrée.
Le catarrhe oculaire et la dysphagie n'ont pu passer inaperçus.

Debré,Bureau,Degos définissent le syndrome de Stevens-Johnson par l'intensité des lésions muqueuses (buccales,génitales et surtout oculaires).

En nous basant sur la sévérité de cette atteinte muqueuse, nous avons pensé intégrer ce cas dans le cadre du syndrome de stevens-Johnson, d'autant plus que l'intensité des signes généraux plaidant en sa faveur est retrouvée chez cette malade.
Mais si nous l'avons mis à part, c'est surtout pour les lésions cutanées qui consistent seulement en une érythrodermie rouge foncé dominant tout le tableau cutané.Les quelques rares vésicules qui existent sont à peine perceptibles.

Les examens biologiques révélent une infection légère .Un prélèvement nasal,oculaire,buccal décéle la présence de staphylocoque non pathogène.
Le fibrinogène est effonfré à I,70 g
Les alpha 2 globulines ,souvent augmentées dans le syndrome de Lyell,dépassent içi de peu la limite supérieure du chiffre normal.(II,5)
Le taux des protides est normal.

L'évolution est favorable sous l'effet du traitement et le séjour de la malade dans le service ne dépasse pas 20 jours.

Chez ces trois malades nous n'avons noté en aucun cas ,tant dans la phase initiale que dans la phase évolutive de manifestations viscérales ,fréquentes parait il dans ce syndrome.

Cette évolution favorable sous l'effet de la thérapeutique est un signe distinctif du syndrome de Lyell qui demeure greffé d'une lourde mortalité.
Degos écrit dans le traité de dermatologie que l'é-

volution est favorable en 2à 4 semaines" et Bureau et Barrière parlent de "guérison plus fréquente " par comparaison au syndrome de Lyell.

Enfin, ces trois observations qui nous semblent répondre au syndrome de Stevens-Johnson, méritent une certaine attention quant à l'étiologie médicamenteuse considérée très rare par certains auteurs.(Vissian)

Le contexte clinique des 3 derniers malades (cas N° 3,4 et 6) nous incite à les classer dans les formes pemphigoïdes.

Les observations N° 3 et 4 s'intégrent dans le tableau de l'érythème polymorphe:

- par l'aspect des lésions cutanées :éruption faite d'éléments papuleux arrondis et entourés d'une aréole rose pâle dans le cas N°3,et papulo-vésiculeux avec vésicules circonscrites dans le cas N°4.

-l'atteinte des muqueuses est commune aux 2 malades ,d'allure sévère pour le cas N°4 ,constituée de lésions labiales nécrotiques et d'ulcérations de la langue.
Cette atteinte est plus discrète pour le malade N°3 chez qui elle se résume à des phénomènes congestifs de la bouche.

-l'atteinte de l'état général avec installation brutale des signes généraux, surtout de l'hyperthermie est retrouvée dans les deux cas.

-les examens biologiques montrent une absence d'éosinophilie dans les 2 cas éliminant une maladie de Duhring Brocq.
La négativité des hémocultures dans les deux cas ne plaide pas en faveur d'une septicémie bulleuse .
La formule de numération décèle les signes d'une infection chez les 2 malades ,très nette dans le cas N° 3.
On note pour ce dernier I6.000 globules blancs dont 82 % de polynucléaires neutrophyles, et pour leN°4 IO.600 Globules blancs avec 76% de pol.neut.

-sur le plan évolutif l'amélioration est rapide dans le cas N° 4,dés le troisième jour du traitement on assiste à la régression des lésions cutanéo-muqueuses ,un peu plus tardive dans le cas N° 3.
La guérison survient chez les 2 malades après I3jours pour le 4 et 27 jours pour le cas N°3.
Cette évolution favorable sous l'effet du traitement laisse croire à la bénignité de l'affection,si fréquente dans l'érythème polymorphe.

Nous avons rattaché l'observation N°6 dans la forme pemphigoïdes ,plus précisément dans les toxidermies bulleuses pour les raisons suivantes.

-Il s'agit d'une récidive au tandéril,et selon Degos ces dermatoses réapparaissent à la reprise du médicament.

-Le tableau cutané de cette malade est constitué par une érythrodermie généralisée ,d'un rouge vineux prédominant sur la moitié supérieure du corps.

Sur ce fond érythémateux se dessine un décollement épidermique discret,mal limité ,non extensif ,se localisant là où l'érythème est très apparent notamment à la face postéro-externe des avant-bras.

L'atteinte muqueuse est discrète,faite essentiellement d'un énanthème bucco-pharyngé.
On ne remarque ni catarrhe oculaire,ni conjonctivite.

L'état général est conservé .Les signes généraux sont absents et la malade n'est pas fébrile.

Les éxamens biologiques ne révélent aucune anomalie. sice n'est une augmentation des alpha 2 globulines à I4,6 go/oo.
Le taux des protides est normal : 67,5 go/oo
Le fibrinogène est à 4 grammes.

Sur le plan évolutif la régression de la dermatose est très rapide sous l'effet de l'antibiocorticothérapie et la guérison survient au bout de sept jours.

L'absence de vastes clivages épidermiques ne nous a pas permis de classer cette malade dans le syndrome de Lyell.
La discrétion des lésions muqueuses et l'absence de signes généraux rendent l'intégration de ce cas très difficile dans le tableau du syndrome de Stevens Johnson.Enfin l'aspect des lésions cutanées est bien différent de l'érythème polymorphe pour y classer cette malade.
On peut penser en présence de ce début de décollement épidermique et de l'intensité de l'érythème survenus chez cette femme après un seul suppo de tandéril ,qu'il s'agit probablement d'une dermatose s'acheminant vers un syndrome de Lyell mais vite jugulée par la corticothérapie dans sa phase prodromique.

Malgré l'absence très regrettable des examens anatomo-pathologiques quelques points peuvent cependant être dégagés de cette discussion nosologique.

LE PREMIER POINT est qu'il existe entre les trois formes de dermatose bulleuse une certaine similitude.

I°-Dans leur aspect clinique.

- le début est en effet aigu pour les trois formes avec altération plus ou moins importante de l'état général ;nettement sévère dans le syndrome de Lyell,presque autant dans celui de Stevens-Johnson, légérement plus discrete dans l'érythème polymorphe. L'hyperthermie est presque toujours retrouvée dans la phase initiale de chaque forme.Dans nos 9 observations ,sept malades sont fébriles à leur entrée dans le service ,Pour les deux restants la température est normale ,mais dans la phase évolutive l'hyperthermie se manifestera pour l'un.(5)
Dans la littérature rares sont les cas où cette absence d'hyperthermie est signalée.(3I,4I)

- l'atteinte des muqueuses est commune aux 3 formes .
La gravité des lésions muqueuses est souvent attribuée au syndrome de Stevens-Johnson.
Pourtant et les observations de la littérature le témoignent,les lésions muqueuses sont très sévères dans le "Lyell".Leur extension semble se généraliser à toutes les muqueuses de l'organisme.
Dans une observation de Colonna et Coll. (20) sur un cas de "syndrome de Lyell" ces auteurs signalent chez leur malade une hémoptysie de moyenne abondance témoignant "d'une atteinte de l'arbre respiratoire au dessous de la glotte".
Dans notre observation N°2 ,classée dans le syndrome de Stevens-Johnson,nous avons noté une hémoptysie survenue à l'entrée de la malade alors que la cavité bucco-pharyngée est le siège d'un énanthème et la déglutition douloureuse.

L'autopsie du malade de Laugier (I4)décédé brusquement d'un syndrome de Lyell a montré HUIT ulcérations gastriques ainsi que des érosions le long de la petite courbure ,expliquant cette mort par hémorragie digestive foudroyante.
Bazex,Dupré et Coll. rapportent en I966 l'observation d'un enfant de I4 ans traité par la Posédrine et chez qui est apparu un syndrome de Lyell avec atteinte des muqueuses et hématuries.(44)
Lyell remarque aussi la survenue d'une hématurie dans un de ses 4 cas.

Cette attribution de la sévérité de l'atteinte des muqueuses au syndrome de Stevens-Johnson peut s'expliquer par la comparaison aux lésions cutanées.
Si dans le syndrome de Lyell le tableau cutané domine toute la clinique ,refoulant au second plan les lésions muqueuses ,pour le syndrome de Steven-Johnson il en est le contraire.

-L'atteinte cutané existe dans les trois formes .L'élément constitutif est soit maculo-vésiculeux,soit bulleux. Leur nombre et leur confluence aboutissent au troisième élément: le décollement épidermique qui est le propre caractère du Lyell.
Ces trois éléments peuvent se rencontrer dans chaque forme,mais le Lyell par son décollement épidermique semble être la forme la plus évoluée.

La répartition des lésions justifie la classification de ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse en trois formes.

Dans le syndrome de Lyell le décollement épidermique se réalise à partir de grandes bulles géantes et flaccides qui,par confluence,vont envahir la presque totalité du tégument .
Cette notion d'extension des lésions sur une grande surface est considérée actuellement comme un signe caractéristique de ce syndrome.
MATHE et Coll.font ressortir l'importance de l'atteinte cutanée en disant " que le Lyell est cractérisé par l'existence de décollements bulleux épidermiques ,aplatis,flaccides,extensifs,dont la rupture laisse à nu de larges surfaces de derme ,donnant l'aspect de l'ébouillanté".

Degos parle de la "déhiscence de l'épiderme sur de vastes zones " et Debré du "vaste clivage épidermique".
Signalons également que dans ce syndrome la répartition des lésions autour des orifices naturels est quasi constante mais passe inaperçue devant l'ensemble du tableau clinique.

Dans le syndrome de Stevens-Johnson il existe des éléments érythémato-bulleux contenant peu de liquide et dont la confluence est rare ou discrète.On ne retrouve pas ces vastes décollements épidermiques comme dans le Lyell.
La répartition des lésions est souvent péri-orificielle.

Dans les formes pemphigoïdes l'éruption est minime,faite de bulles (toxidermie bulleuse) ou d'éléments papulo-vésiculeux (érythème polymorphe). Les lésions sont assez localisées .
Selon Degos ,les bulles dans les toxidermies bulleuses sont soit réduites en nombre et regroupées dans une région du corps,soit nombreuses et disséminées sur tout le tégument.
D'après cet auteur ,certaines formes sévères appellent le syndrome de Lyell.

- Dans les trois formes de ces dermatoses bulleuses il existe une éruption érythémateuse préalable comme le témoignent toutes nos observations ainsi que la quasi-totalité de celles rapportées dans la littérature.

2° Similitude de ces formes dans leur aspect anatomo-pathologique.

Nous ne disposons pas malheureusement d'examens anatomopathologiques .Mais si on compare les résultats de ceux fournis par la littérature on peut noter un certain rapprochement entre les trois formes quant à leurs lésions histologiques.
Bureau et Barrière en I96I (29) constatent pour
-le syndrome de Lyell: décollement franchement

dermo-épidermique.
-nécrose de l'épiderme
-derme intact
Pour l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens Johnson:
-nécrose parcellaire du corps muqueux entrainant la formation de bulles multiloculaires.
-le derme présente un infiltrat péricapillaire.

Degos remarque :
-pour le Stevens-Johnson :derme infiltré
-pour l'érythéme plymorphe:
.bulle sous épidermique
.absence d'acantholyse
.zone de nécrose au niveau du corps muqueux.

La synthèse de ces données histologiques va donner:

= existence d'un décollement épidermique avec bulle sous épidermique) commun aux trois formes

- une nécrose épidermique
.nette pour le Lyell (et commençant par les couches profondes de l'épiderme)
.située au niveau du corps muqueux pour le Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe.

- le derme est intact pour le Lyell
infiltré dans les deux autres formes.
(Cependant de nombreuses observations de la littéra- mentionnent dans des cas de syndrome de Lyell un derme infiltré et même oedématié.(9,I5,I8,2I,24,3I)

Bergoend et Coll.résument l'histologie des réactions cutanées causées par la sulfométoxine en réactions érythrodermiques et manifestations bulleuses.
Dans ces dernières à leur phase initiale où les lésions sont papulo-bulleuses ces auteurs notent :
-"l'atteinte est pratiquement limitée à la basale .Nécrose unicellulaire.Ebauche de fonte dermo-épidermique.
les lésions dermiques consistent en infiltrat périvasculaire."

Au stade de bulle déjà constituée mais encore jeune ces auteurs remarquent:

"la bulle est dermo-épidermique à contenu quasi inexistant .Nécrose des couches épidermiques profondes de l'épiderme décollé".

Les lésions dermiques consistent en infiltrat périvasculaire.

A un sta de plus évolué où la bulle est ancienne , l'histologie se résume en :

-"décollement bulleux sous épidermique ,nécrose totale de l'épiderme décollé qui est mortifié."

Ces auteurs concluent ainsi:"cette image nous semble identique dans le syndrome de Lyell et dans la maladie de Stevens-Johnson".

Il existe donc une certaine ressemblance dans les lésions anato-mopathologiques de ces trois formes : nécrose épidermique très importante dans le Lyell,presque autant ou légèrement moins dans le Stevens-Johnson enfin rudimentaire dans la forme pemphigoïde.

3°-Similitude de ces formes sur le plan étiologique

où nous retrouvons à l'origine de chacune d'elles un médicament et parfois de même nature.(sulfamide)

L'ingestion de sulformétoxine lors de la campagne prophylactique de masse contre la méningite cérébro-spinale au Maroc a donné naissance aux trois formes de ces dermatoses bulleuses.

4°-Similitude sur le plan thérapeutique

où le traitement préconisé pour les trois formes est l'antibiocorticothérapie, à dose plus ou moins massive selon chaque cas.

DEUXIEME POINT

Nous avons eu des difficultés à classer nos malades dans telle ou telle forme.
Ces difficultés proviennent du fait que chaque syndrome n'est pas très bien individualisé et ses frontières sont imprécises avec les formes voisines.
Nous mettons de côté la forme très évoluée du syndrome de Lyell où le diagnostic est porté sur la simple vue du malade.

Notre cas N° I répond au syndrome de Lyell par le décollement épidermique localisé au niveau des avant-bras ,de même qu'au syndrome de Stevens-Johnson par l'importance des lésions muqueuses qui ,dans ce cas ,prennent le pas sur le tableau cutané et l'absence de vastes clivages épidermiques dont parlent tous les auteurs.

Cet aspect à cheval sur les deux formes peut justifier certaines observations publiées sous le titre de "syndrome de Stevens Johnson gravissime"ou encore de syndrome d'érythème polymorphe gravissime" (28) de même certaines hésitations dans le diagnostic entre les 2 formes.
L'observation de I966 de Bazex est intitulée " séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson." (44)
En I966 Bureau et Coll. rapportent une observation dont le titre est "Syndrome de StevensJohnson ou syndrome de Lyell ? " (24)

Notre observation N° 7 répond cliniquement aussi bien au syndrome de Lyell par le décollement épidermique formé au niveau du dospar la confluence des éléments vésiculeux qu'au syndrome de Stevens Johnson par l'atteinte des muqueuses et la localisation péri-orificielle des lésions cutanées,enfin à l'érythème polymorphe dans sa variété d'hydroa par l'éruption maculo-vésiculeuse du début.
L'atteinte de l'état général et l'intensité des signes généraux présentes chez ce malade,répondent aux trois formes.
Notre cas N° 2 se situe aux confins de l'érythème polymorphe .Mais l'intensité de l'atteinte des muqueuses nous a fait pencher vers le syn

drome de Stevens-Johnson.

Cette difficulté provient aussi de l'évolution de ces éruptions dans le temps. En effet, notre malade N° 9 qui s'est avérée dans le service un Lyell authentique a présenté selon la description du mari, un début évoquant le syndrome de Stevens Johnson par l'atteinte muqueuse (dysphagie ,conjonctivite) et l'apparition localisée de quelques bulles au niveau du cou.
24 heures après une deuxième injection de panstrilline entraine l'extension du décollement épidermique réalisant ainsi un tableau de Lyell.

Bergoend et Coll. écrivent :" chez trois malades nous avons assisté à l'évolution d'un érythème polymorphe vers un syndrome de Stevens Johnson et chez une petite fille qui avait à son admission un tableau type érythème polymorphe à une évolution 48 heures plus tard vers un Stevens Johnson et 48 heures plus tard encore vers un Lyell dont elle devait d'ailleurs décéder".

Cette constatation rejoint celle de Rousselot et Labram (I9) qui signalent à propos de leur malade que " l'évolution nous a fait évoquer successivement l'érythème polymorphe puis devant l'atteinte des muqueuses le syndrome de Stevens Johnson et enfin devant l'importance du décollement épidermique le syndrome de Lyell."

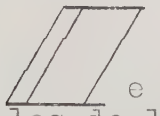
Ajoutons encore la remarque de Bazex et Coll. au sujet d'un malade qui "cliniquement s'est présenté à la fois et successivement comme un érythème polymorphe grave ,une maladie de Stevens Johnson et un syndrome de Lyell".
Et ils concluent que ces évolutions "plaident en faveur des formes de passage entre ces différentes affections."

C'est justement dans ces formes de passage que l'égarement des observations peut trouver une excuse et que se justifie l'hésitation de porter un diagnostic devant telle ou telle forme.

TROISIEME POINT

La superposition des examens anatomo pathologiques de chaque forme à la clinique correspondante montre que l'évolution est sévère dans le syndrome de Lyell ,moins grave dans le Stevens Johnson enfin bénigne dans les formes pemphigoïdes.
Ceci rejoint une constatation de MARTIN-BEARE qui dit que le pronostic dépend "de l'étendue de la peau affectée" (tout en pensant au Lyell).

——— 000 ———

 e l'étude de nos observations de même que celles de la littérature, il ressort donc une similitude entre les trois formes sur lesplans clinique,anatomo-pathologique ,étiologique et thérapeutique.
2°-une difficulté de classer ces dermatoses soit parceque leurs limites sont imprécises ou bien parce que l'instabilité de leur évolution évoque des formes de passage.

Tous ces faits suggèrent l'idée que ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse appartiennent à une même affection et que chaque forme que nous avons rappelé correspond à un stade de cette même affection.

Ainsi

-le stade I correspond à la forme pemphigoïde avec une répartition minime des lésions et une évolution bénigne.

-le stade II au syndrome de Stevens Johnson avec ses lésions plus accentuées et son évolution plus grave.

-enfin le stade III au syndrome de Lyell avec l'importance considérable des lésions et l'extrême gravité de son évolution.

Cette opinion est soutenue par BAZEX SALVADOR,DUPRE et Collaborateurs qui dans une communi cation à la société française de dermatologie et syphiligraphie (I962) écrivent : " il serait séduisant de considérer la maladie de Lyell comme une forme grave de la maladie de Stevens Johnson et en conséquence de décrire trois types d'érythème polymorphe par ordre de gravité croissante : forme bénigne,forme type Stevens Johnson ,la forme type Lyell."
Ces auteurs se basent pour appuyer cette hypothèse sur " les analogies cliniques et anatomopathologiques qui existent entre le type de la maladie de Lyell et la maladie de Stevens Johnson gravissime". Ils rappellent cependant qu' "il existe des dermatoses ayant de nombreuses similitudes cliniques et anatomopathologiques et qui sont pourtant de nature différente".

BERGOEND & Coll sont de l'avis que "toutes ces manifestations bulleuses pourraient être dans certains cas des formes de gravité d'une même maladie". Et ils invoquent " la très grande difficulté de différencier des éruptions de type assez semblable mais d'intensité différente" de même que l'histologie "ne permet pas non plus de trancher dans tous les cas".

Cette même affection à stades multiples serait pour BAZEX et Coll. l'érythème polymorphe. HURIEZ et Coll.laissent supposer une toxidermie bulleuse dont le Lyell serait "un aspect particulier". Et ils se basent sur la ressemblance des examens anatomopathologiques de l'érythème multiforme et du syndrome de Lyell de même que la similitude de la symptomatologie clinique de ce dernier avec les toxidermies bulleuses.

Cette hypothèse semble être la tendance actuelle à croire à l'unicité de la maladie re groupant les trois formes.

Cependant certains auteurs se basant sur l'aspect clinique particulier de l"ébouillanté" où tout risque d'erreur est vraisemblablement impossible essayent d'isoler le syndrome de Lyell en lui re connaissant une certaine autonomie.

Lyell dans sa description princeps considère que ce syndrome doit être distinct des autres affections bulleuses.
C'est aussi l'avis de Martin-Beare qui dans la journée franco-britannique parle de "maladie distincte".
Degos ,dans la discussion sur le cas présenté par Thorel écrit:
"il s'agit d'un syndrome dont l'aspect clinique si particulier et l'évolution très grave justifient son individualisation".
Bureau et Barrière en traitant les "difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses suraigues " concluent que ce "syndrome décrit par Lyell mérite son individualisation parmi les dermatoses bulleuses graves".
A propos d'une observation d'un syndrome de Lyell chez un nourisson,Dugois et Coll. évrivent :"le caractère cataclysmique de l'éruption ,l'aspect de peau ébouillantée,l'évolution rapide ,l'étiologie médicamenteuse habituelle,semblent bien en faire réellement un syndrome particulier".

GRIVEAUD ET ACHARD
croient , cependant ,que ce syndrome mérite dans le cadre de l'érythème polymorphe au même titre que celui de Stevens Johnson mais très au delà ,une place à part".

Nous espèrons que la lumière se fera un jour autour de ce syndrome et nous saurons alors si cette autonomie ,pour le moment provisoire,dont parlent certains auteurs mérite cette considération, ou bien il s'agit d'une même affection à stades évolutifs graduels regroupant les trois formes.

——— 000 ———

DISCUSSION PATHOGENIQUE

Depuis la remise en scène de ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse par la publication princeps de Lyell, la controverse quant à leur pathogènie demeure ouverte et nous restons toujours dans le domaine des hypothèses.

Lyell invoque le mécanisme d'une intoxication frappant éléctivement l'épiderme .C'est pour cette raison qu'il appelle le syndrome qu'il a individualisé "toxic épidermal nécrolysis".

BERGOEND & Coll. accordent un certain crédit à cette hypothèse en invoquant "la répétition des doses élevées de sulformétoxine"administrées au cours de la campagne de prophylaxie de masse de la méningite cérébro-spinale au Maroc.

Cette théorie semble bien difficile à admettre pour les raisons suivantes:

I°- Dans nos observations comme dans celles de la littérature que nous avons étudiées nous n'avons noté en aucun cas la notion d'un surdosage.
Chez notre malade N°9 ,décédée d'un syndrome de Lyell, une injection de I million d'unités de pénicilline est une dose minime quand on sait que dans certains cas d'endocardite ou de septicémie sévère on a recours impunément à des doses de 50 millions d'unités par jour.

2°- La date de survenue de ces dermatoses bulleuses par rapport à la prise du médicament incriminé est extrêment variable.
Le tableau que nous avons établi montre que ce délai d'apparition des premiers signes de la maladie va de quelques heures à 20 jours après le début du traitement.

Parmi les cas rapportés dans la littérature où les dates sont précisées on peut noter la survenue des premiers signes de la dermatose

	Nbre cas	réf.biblio.
dés le I er jour du traitement	6	5,I9,2I,22 37 44
au 2 ième jour du traitement	2	4-I8
au 3 " " "	I	4I
au 4 " " "	2	38,40
au 8 " " "	2	6-8
au 9 " " "	2	I-2
au I2 " " "	I	9
au I5 " " "	2	I0-I5
au I7 " " "	I	I6

80 % des réactions à la sulformétoxine sont survenues selon Bergoend entre le 7ième et le 28 ième jour du traitement.

Les signes préliminaires de la dermatose peuvent apparaitre après arrêt du traitement. Dans notre observation N°8 le délai d'apparition des lésions est de 3 jours après l'arrêt d'un traitement de I2 jours.
Dans la littérature ,la dermatose s'est manifestée pour le cas N°II après la fin du traitement.

Perrier note sur les 7I cas étudiés dans la littérature la survenue des premiers signes

-3 jours après arrêt du traitement dans 2 cas
-4 jours " " " I "
-5 jours " " " I "
-3 semaines " " 2 ".

La variabilité de cet intervalle de temps ne semble pas plaider en faveur d'un phénomène toxique.

"Ces faits,conclue Perrier dans son étude, permettent difficilement de soutenir l'hypothèse d'une intoxication .De même ,ils ne peuvent soutenir l'accusation portée aux sulfamides long-acting qui,pour certains ,auraient une résponsabilité particulière parcequ'ils demeurent plus longtemps dans l'organisme".

3°-Cette affection est relativement très rare par rapport aux millions de personnes qui in-

gèrent quotidiennement des médicaments à dose plus ou moins importante.

Tous ces faits réunis ne peuvent donc soutenir cette hypothèse.

La majeure partie des auteurs a tendance actuellement à écarter cette intoxication.

Lyell lui même commence à émettre des doutes sur sa théorie puisqu'il "affirme au congrés international de dermatologie de I967 qu'aucun médicament ne pourrait être valablement incriminé".(33)

Dugois et Coll. écrivent à propos de ce phénomène toxique: " celà est bien difficile à admettre en prèsence des doses souvent minimes de médicament employé".
Enfin Huriez pense " qu'une seule injection de IO cg de Dolosal n'évoque donc pas un facteur toxique comme le suggère l'appellation de Lyell toxic épidermal nécrolysis ".(I3)

Debré et Coll. en écartant la théorie de Lyell qui disent -ils "ne s'agit pas d'une intoxication pure et simple " proposent celle d'une sensibilité génétique innée à certains médicaments et ils appuient leur hypothèse en invoquant l'intolèrance à la primaquine par une déficience en glucose 6 phosphate déshydrogénase.
De même que les accidents provoqués par le suxaméthonium sont liès à une anomalie de la pseudo-choline estèrase et l'apparition des crises de porphyries aigues sont déterminées par l'administration de véronal et de barbituriques.(IO)

Bergoend et Coll. ont effectué la mesure de l'activité enzymatique chez 82 malades . Ils ont noté 3 cas où la 6 phosphate déshydrogénase est diminuée et un seul cas de déficit total de la glutathion réductase.Ils concluent :" d'une façon générale il n'est aucune déviation significative par rapport au reste de la population qui ressorte de cette enquête ".

Cette théorie ne semble pas être admise par Vissian et Coll.qui à la suite d'un syndrome de Lyell observé au cours d'un traitement immuno-suppresseur écrivent: "l'origine enzymatique évoquée par Debré Lamy,Lamotte, doit être abandonnée.La nature familiale de ces déficits enzymatiques est maintenant connue, or ,aucun cas familial n'a été rapporté"(33)

Une théorie virale est avancée et défendue par Vissian et Coll.qui ,après un traitement immuno-suppresseur par le chlorambucil chez un enfant,observent la survenue d'un syndrome de Lyell. Les arguments fournis pour appuyer cette hypothèse est l'"absence d'absorption antérieure de drogue " dans certains cas de syndrome de Lyell.
Ils invoquent la "ressemblance qui existe entre le syndrome de Lyell et la maladie de Stevens Johnson". Ils rappellent l'"origine virale à peu près certaine " du syndrome de Stevens-Johnson ,mis à part les rares cas d'étiologie médicamenteuse.
Ils pensent que le chlorambucil par son action immuno-suppressive a pu favoriser la réapparition ou la survenue d'une infection bactérienne ou virale en " diminuant les réactions des cellules immunologiquement compétentes de l'organisme".Cette infection virale ou bactérienne peut être latente ou acquise.
Ils rappellent la fréquence des cas sévères de zona dont un mortel ,constatés par DE SEZE chez des malades traités au chlorambucil.

Ils soulignent aussi que les médicaments à action anti-infectieuse considérable ne vont pas à l'encontre de leur hypothèse puisque ces traitements agissent en perturbant l'équilibre de la flore microbienne,favorisant ainsi " par un mécanisme de sélection " l'éclosion d'une maladie bactérienne ou virale.

Verdagner en juin 1963 dans une communication à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux rapporte onze cas de syndrome de Lyell pour lesquels le sérodiagnostic au virus APC s'est révélé positif dans 9 cas.

Dans leur observation de 1963 Huriez et Coll.ne décèlent aucun virus après encemence-

ment des sécrétions pharyngées et du liquide de bulle sur cellules amniotiques humaines et sur cellules de rein de singe.

L'allergie médicamenteuse qui pour Debré et Collaborateurs " c'est masquer derrière un mot une ignorance " semble actuellement communément admise.

Elle semble la plus probable par 3 ordres de fait :

I°-L'apparition brusque des lésions ,souvent en quelques heures et la sensation prurigineuse du début (remarquée dans 6 de nos observations) évoquent le mode d'installation de l'allergie.

2°-L'existence d'une notion de terrain :
Notre malade N° 9 était allergique à la pénicilline de même que la N° 6 au tandéril.
Nous pensons que deux autres malades 4 et 5 avaient un antécédent probablement allergique puisque nous retrouvons chez eux une éruption apparue respectivement I et 6 ans auparavant,mais dont les conditions de survenue nous sont inconnues.
Dans la littérature ,nous avons relevé des cas de récidive tels que, la malade de Degos décédée au salgydal de même pour celle de Woringer au suppo de lamaline.
Nous rappelons aussi le malade de Simeray allergique à la pénicilline et celui de Rousselot et Labram à la norpirine.

3°-Cette affection se manifeste comme une allergie puisqu'on peut déceler le médicament agressif soit par des tests cutanés, soit par le test de "dégranulation basophile de Shelley.
Au Maroc Bergoend et Coll.ont noté la positivité de 3 sur 42 épidermo-tests et IO sur 56 dermotests.
Le test de Shelley s'est avéré positif dans 56 cas sur 98.
On sait que dans l'allergie la reprise du médicament entraine fatalement la récidive de l'affection.
Ceci conduit Maher Loughnan à essayer la reproduction expérimentale du tableau clinique en réexposant le malade au produit suspect.

Ainsi il a pu réveiller la dermatose chez un malade qui ne tolère pas le sultirène ,par l'ingestion d'une faible dose de ce produit. Les premiers signes sont apparus très tôt soit à la sixième heure ,mais ils ont été vite jugulés par la corticothérapie. Cette dernière qui constitue le traitement idéal de l'allergie sévère demeure aussi celui préconisé pour ces dermatoses bulleuses.

Tous ces faits que nous avons invoqués plaident bien en faveur d'une hypothèse allergique.

Cependant le déclenchement tardif de l'éruption par rapport à l'ingestion du médicament laisse planer un doute sur ce phénomène allergique. Huriez tente de fournir une explication en supposant " un mécanisme de surcharge en allergène des cellules du réticulo-endothélial qui déclenche la formation d'anticorps circulants ".Ceci lui est suggéré par la perte du facteur antihistaminique du sérum notée chez une malade atteinte de toxidermie bulleuse.(3I)
Pour Bergoend et Coll.cet intervalle de temps entre la prise du médicament et l'apparition des incidents "évoque un délai de sensibilisation "plaidant en faveur d'un phénomène allergique.(36)

Enfin Huriez en I963 remarque que le facteur antihistaminique et le pouvoir histaminopexique sont normaux chez un malade présentant au cours d'une néphrose lipoïdique un syndrome de Lyell. Il conclue que par ces deux examens,ce cas de Lyell ne semble pas s'agir d'une allergie médicamenteuse analogue à celle engendrée par les antibiotiques.(I3)
(Dans cette allergie médicamenteuse les perturbations sérologiques consistent en une perte du pouvoir histamino-péxique et une absence du facteur antihistaminique du sérum;)

Il est interessant de signaler une hypothèse formulée par Lebioda et CoLL.(I5) sur la pathogénie des altérations du syndrome de Lyell à propos d'un cas qu'ils rapportent.
Ces auteurs se demandent si "les produits chimiques appartenant surtout au groupe du pyramidon et des

barbituriques n'ont-ils pas provoqué directement ou indirectement des troubles enzymatiques dans le derme et l'épiderme.L'arrêt des processus biochimiques de l'épiderme causé par l'arrêt de la fonction d'un enzyme ou d'un groupe d'enzymes peut amener des troubles dans les cellules épidermiques et être la cause de lésions de nécrose aboutissant selon MILEWSKI à l'interruption des filaments d'union".

La diversité de ces théories qui ne sont au fait que des hypothèses prouvent que la pathogénie de ce syndrome est encore inconnue.

Cependant les nombreuses observations qui se succédent dans la littérature de même que les recherches pharmacogénétiques (Debré) ou histochimiques (Lobioda) qui sont à l'origine de ces hypothèses cernent de plus en plus ces curieuses dermatoses et on finira un jour par savoir leur véritable pathogénie.

——————— 000 ———————

ISCUSSION THERAPEUTIQUE

Nous rappelons brièvement que dans le paragraphe nosologique nous avons rattaché 3 malades au syndrome de Lyell (I,5,9),trois autres à celui de Stevens Johnson (2,7,8) et les 3 derniers aux formes pemphigoïdes (3,4,6).

Parmi nos 9 malades nous avons enrégistré 2 décés : ce sont les malades dont les observations portent les N° 5 et 9 ,et classés dans le syndrome de Lyell.
Les médicaments incriminés sont respectivement le madribon et la panstrilline.
L'évolution de ces deux malades qui sont des femmes , est très courte.Elles ne survivront pas plus de 5 jours pour le cas N° 9 et 8 jours pour le 5.

Notre base thérapeutique consiste essentiellement en :

I°-Un équilibre hydro-électrolytique assuré par des perfusions de sérum glucosé iso ou hypertonique et dont la quantité est fonction de l'état de déshydratation du malade.
L'appréciation clinique de cette déshydratation est très difficile chez ces malades à causes des lésions cutanéo-muqueuses et de la fragilité de leur épiderme qui ne nous permet pas de les peser régulièrement .
Les électrolytes (K^+,Na^+,Ca^{++}) sont administrés dans les perfusions .
Ce shéma est modifié en fonction des résultats biologiques .(R.A.,PH,ionogramme)

2°-Un équilibre de l'état de la volémie.On utilise souvent des solutés tels que le rhéomacrodex ou du plasma.
La surveillance de la diurèse est systématique.

3°-Un équilibre énergétique .Ce dernier est assuré par le "DRIP" ou alimentation par sonde gastrique fournissant un apport calorique quotidien de 2.000 calories environ et dont la composition est la suivante:

ALIMENTS	Quantités	Protéïnes	Lipides	Glucides	Calories	Eau
Lait	625 ml	20	44	3I	400	540
Lait écrémé galliasec	I00 gr	40	I	50	360	540
Oeuf	I	7	5	50	75	35
Viande hachée	75 gr	I5	7	50	I20	35
Légumes mixés	I50 gr	3	7	9	48	I40
Farine lactée	80 gr	6,5	3	68	340	
Sucre (Dextrine)	50 gr	6	2	4I	2I5	
Huile	2 c à soupe	6	22	4I	200	
Dextrose (sucre)	75 gr	6	22	75	300	
Mélange salin	I c à soupe					
Levure de bière	I c à soupe					
		I09,5	II3	4I5	2.058	I.290

Besoins en glucides : 4 à 7 gr / kg de poids
Besoins en protides : I gr /kg de poids

Cette alimentation par sonde gastrique est imposée par les lésions muqueuses parfois très prononcées chez ces malades, rendant la déglutition impossible.

4°-Une corticothérapie à dose plus ou moins massive suivant la sévèrité du tableau clinique.
Nous avons recours à l'hémisuccinate d'hydrocortisone en I.V. et en cas de guérison le cortancyl prend le relai par voie orale dans la période de convalescence.

5°-Une antibiothérapie systématique administrée par voie général ,pour tous ces malades.
Tout en prévenant la surinfection elle constitue une couverture de la corticothétapie.
Les antibiotiques sont utilisés en fonction des examens bactériologiques.

Nous avons adjoint à ce traitement quelques médications

-soit à titre symptomatique :administration de vitamine KI par exemple en cas d'hémorragie, ou de Valium si le malade est agité.

-soit à titre pathogènique :
adjonction dans 2 cas d'un anti-fibrinolytique-(capramol) dont l'administration est inspirée par l'hypothèse d'une fibrinolyse comme l'ont remarqué Norwood et Hampton dans un cas de pemphigus vulgaire avec fibrinolyse.

Souvent la vitamine C entre dans notre traitement justifiée par la possibilité d'une insuffisance surrénalienne ,conséquence de ce syndrome agressif. Deux obvations de la littérature retiennent une baisse du taux de la vitamine C.(4,8)

Enfin un antihistaminique tel que le phénergan nous parait nécessaire puisque la pathogénie de ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse évoque bien un phénomène allergique .
La perte du facteur antihistaminique du sérum est noté dans un cas de toxidermie bulleuse par Huriez.(31)

Le traitement local trouve une indication dans certains cas sévères nous faisant craindre une surinfection à germes résistants et à point de départ cutané.(Surtout quand on sait que le staphylocoque et le pyocyanique habitent souvent les hôpitaux).
Pour cela nous appliquons des pansements stériles avec tulle gras et antibiotiques (auréomycine ou néomycine pommade) sur les lésions cutanées où le derme est à nu.

Nous n'avons pas traité ces malades tout à fait comme de grands brûlés par leur isolement dans une salle stérile ,pour la simple raison que nous n'en disposons pas ,mais nous avons ,dans la mesure de notre possible fourni à ces malades des draps et des couvertures stériles.
Les soins infirmiers sont faits dans la plus rigoureuse asepsie.
Enfin un matelas "alternalting "est employé pour lutter contre l'apparition d'escarres.

Voiçi à titre d'exemple comment nous avons traité la malade N° 9 décédée d'un syndrome de Lyell secondaire à une injection de panstilline.

Dés son admission dans le service nous avons appliqué une réhydratation sous forme de perfusion I.V. le sérum glucosé isotonique à raison de 500 CC 5 fois par jour avec apport éléctrolytique.(ClK 4 g et Clna Ig).
En même temps qu'une corticothérapie massive soit 300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par jour . (75 mg toutes les 6 heures)
A ce traiement on associe 2ampoules d'heptamyl par jour.
Le traitement local consiste en applications de tulle gras sur les régions où le derme est découvert, ainsi que de pommade antibiotique ophtalmique et dermique.

Le lendemain la malade est apyrétique et signale un bien être.
L'hydratation comprend ce jour du sérum glucosé

isotonique et hypertonique ainsi qu'une perfusion de 500 CC de plasma.
Des crachats hémoptoïques imposent l'adjonction au traitement de Vit KI et de capramol.
Puis devant la brusque ascension thermique présageant une surinfection on introduit dans la perfusion I gramme de solnicol ; que la malade tolère bien.

Le 3 ème jour d'hospitalisation est dominé par une agitation nécessitant 40 mg de Valium (4 ampoules) au bout desquels survient le sommeil.
Le traitement est identique à celui de la veille .

Le 4 ème jour on modifie les doses d'électrolytes en fonction des résultats de l'ionogramme .
La réserve alcaline tombe ce jour à 30 volumes .
On réussit son amélioration par une perfusion de 500 CC de sérum bicarbonaté.
Devant l'insensibilité des lésions cutanées au traitement la dose de l'hydrocortisone est portée à 400mg. par jour.

Le 5 ème jour se manifeste une oligurie qu'une perfusion de manitol fait régresser en quelques heures.
La réserve alcaline tombée à nouveau à I7 volumes remonte à 35 V après perfusion de sérum bicarbonaté.
Le taux de l'urée sanguine est à I,05 g o/oo.

Tout le traitement se résume ce jour à:

-réhydratation: sérum glucosé isotonique 2.000 cc
-plasma:500 cc
-trophysan :500 cc
-sang: 250 cc
-corticothérapie : 400 mg
-antibiothérapie: solnicol I g
-ClK 4 gr
-Valium 2 ampoules
-capramol 3 ampoules.

Après un état d'agitation où la respiration devient irrégulière la malade décéde brusquement malgré les tentatives de réanimation(massage cardiaque,bouche à bouche ...)

Telle est l'issue fréquente du syndrome de Lyell dans le tableau duquel est décédée cette malade.
Cette évolution fatale demeure toujours menaçante malgré les secours de la thérapeutique et la meilleure assistance réanimatoire prodigués dans les services de réanimation les plus modernes .

Quant aux autres malades ils ont évolué vers la guérison dans des délais variant de 7 à 38 jours.

Pour certains une réhydratation avec antibiocorticothérapie et rééquilibration électrolytique est imposée par l'aggravation des signes généraux et l'atteinte sévère de l'état général.
C'est le cas N° 7 qui après IO jours d'hospitalisations l'état général demeure grave et les lésions cutanéo-muqueuses restent insensibles au traitement.
Ce dernier est le suivant:

-hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg par jour soit 50 mg toutes les 6 heures.
-sérum glucosé isotonique 500 cc x 4/ jour
-ClK ig ,ClNa I gr
-Vitamine C
-tifomycine Igr
-phénergan 3 comprimés par jour.

L'apport énergétique est assuré par le "DRIP".
L'augmentation de l'hydrocortisone à 300 mg par jour entraine aussitôt la régression des lésions et l'amélioration de l'état général.

La réhydratation est instituée à 4 malades à raison de 2 litres de sérum glucosé isotonique par jour en perfusion I.V. avec des doses de ClK et ClNa variant de Ig à I,5o g (mbservations N°6-3-4 et 7)

Parmi les antibiotiques administrés isolément on note :

-la pénicilline
-le solnicol
-la terramycine
-la flabelline

les does varient suivant l'état infectieux plus ou

moins grave de chaque malade .

La corticothérapie est présente dans tous les cas. Les fortes doses trouvent leur indication chez les malades N°6 et 7 .Pour les autres les doses varient entre I25 et I50 mg .(3,4)
Le cortancyl est administré à raison de 20 à 45 mg. (2,8)
Il est souvent appelé à prendre le relai de l'hydrocortisone quand la voie I.V. ne semble plus nécessaire.

Nous rappelons les incidents que nous avons notés au cours de l'évolution de nos malades.

-Dans le cas N° I le malade a présenté un ictère ayant régressé rapidement.

-Dans l'observation N°7 la réponse au traitement est tardive,soit au I3 ème jour d'hospitalisation.
-L'hémoculture positive dans le cas N°8 par le bacille subtillus est vite nettoyée sous l'effet de la terramycine.
-Enfin les malades dont les observations portent les N° I et 5 ont présenté une surinfection au staphylocoque doré et au pyocyanique.

En général ,la guérison est obtenue pour la plupart des malades dans un délai moyen de I2 jours mais la diminution progressive des corticoïdes a dû prolonger pendant quelques jours leur hospitalisation.

Conclusion de cette discussion thérapeutique

Tous les auteurs sont actuellement d'accord pour traiter les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse par une antibiocorticothérapie à dose massive.

L'effet de cette antibiocorticothéra-

pie semble bien démontré dans l'observation de Simeray (I8) qui écrit :"l'action remarquable de la corticothérapie intraveineuse à haute dose qui semble spécifique puiqu'il y eu récidive du processus évolutif par diminution des doses et sédation complète par reprise d'une posologie élevée".

Cette remarque nous rappelle le cas N°7 chez qui l'augmentation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone de 200 à 300 mg entraine la régression spectaculaire des lésions cutanéo-muqueuses.

Martin-Beare ajoute une autre notion : le moment opportun où cette corticothèrapie doit être appliquée pour arrêter l'évolution du syndrome. Pour cet auteur elle trouve son indication au moment de l'éruption érythémateuse .
Il insiste lui aussi sur l'intêret des hautes doses.

Pour Huriez " il est indispensable de soigner ces malades comme de grands brûlés superficiels : aseptie des draps mais aussi des chambres, antibiose contre toute infection ,rééquilibration plasmatique et électrolytique dirigée par des dosages méthodiques".

Rappelons que dans ces dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse la guérison peut survenir sans antibiocorticothérapie.
Les trois malades de Debré,Lamy et Lamotte (IO) sont guéris en I939,I942 alors que les antibiotiques et les corticoïdes étaient encore inconnus.

On ne peut quand même pas nier le succès qu'elle a à son actif comme le témoignent les cas de plus en plus nombreux de guérison rapportés dans la littérature .

Dans l'état actuel de nos connaissances sur ces dermatoses bulleuses ,l'antibiocorticothérapie demeure le seul traitement qu'on puisse leur opposer.

CONCLUSION

——— 000 ———

Les remarques tirées de ces neuf observations nous montrent que les médicaments peuvent être souvent à l'origine de ces dermatoses bulleuses .

Elles nous ont permis d'émettre l'hypothèse que ces dermatoses bulleuses se situent dans le cadre d'une même affection commune aux trois formes mais à stades différents : le Lyell en serait le plus évolué.
Ceci nous est suggéré par la similitude clinique et étiologique des trois formes de même que les difficultés rencontrées à classer ces malades.
Cette même affection est caractérisée par une atteinte cutanée avec épidermolyse .
Quelques variantes suivant les cas font prévaloir certains symptomes :
-tantôt l'atteinte muqueuse et péri-orificielle
-tantôt l'atteinte cutanée ,soit avec bulles extensives ,soit avec érythème et bulles circonscrites.

Enfin, elles nous ont démontré l'interêt indéniable de la cortico-antibiothérapie et de la réequilibration hydro-électrolytique qui ont amené la guérison dans 7 cas sur 9,et souvent dans des délais assez courts.

Cependant ce pourcentage de guérison ,si à première vue parait satisfaisant il ne représente pourtant pas moins de 22 % de décès.
Ce chiffre élevé prouve que l'évolution de ces dermatoses bulleuses ,plus particulièrement celle du syndrome de Lyell dans le tableau duquel sont mortes nos deux malades, demeure toujours sévère et le pronostic assez souvent réservé.

——— 000 ———

Vu le Président du Jury

Signé :

Vu le Doyen

Signé :

Vu et permis d'imprimer

Alger, le

Le Recteur

Signé :

B I B L I O G R A P H I E

Bulletin de la Société Française de dermatologie et syphiligraphie:.

1. MALADIE DE LYELL
   J.MAUPETIT
   J.MALEVILLE
   J.MAS
   Tome 69 n° 1 Janvier - Février 1962 pages I00-0I.

2. UN CAS DE SYNDROMME DE LYELL
   E. CALAS
   J.P. MARCORELLES
   I.BERLIAWSKI
   Tome 69 n° 1 Avril - Mai 1962 pages 2I0-2II.

3. A PROPOS DU SYNDROME DE LYELL
   GEORGES GARNIER
   Tome 69 n° 2 Avril - Mai 1962 pages 2II-2I4.

4. Toxidermie bulleuse simulant un syndrome de LYELL
   HEE
   KOLOPP
   DUSAPIN
   Tome 69 n° 2 Avril - Mai 1962 pages 372-373.

5. SYNDROME DE LYELL
   Fr. WORINGER
   J. FOUSSEREAU
   J.F. LEVY
   Tome 69 n° 2 Avril - Mai 1962 pages 373-374.

6. SYNDROME DE LYELL
   P. DE BEER
   M.ADOOFF
   J.M. GIGONNET
   Tome 69 n° 2 Avril - Mai 1962 pages 374-376.

7. MALADIE DE LYELL, ses rapports avec la maladie de STEVENS-JOHNSON.
   A.BAZEX
   R.SALVADOR
   A.DUPRE
   M.PARENT
   Mme B.CHRISTOL
   Tome 69 n° 1 Janvier - Mars 1962 pages I06-I09.

8. SYNDROME DE LYELL
   R. DEGOS
   G.GARNIER
   C.LAFAIX
   Tome 69 Juin Juillet 1962 N° 3 pages 430-432

9. Nouveau cas de syndrome de LYELL par sulfamèthoxypyridazine(sultirène)
   A.SIMERAY
   PLATTOT
   Tome 69 n° 3 pages 575-576

.../...

I0. L'Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse

R. DEBRE
M.LAMY
M.LAMOTTE

PRESSE MEDICALE 27 Février 1963
n° I0
pages 5I0-5I2

II. Syndrome de LYELL aprés butazolidine Guérison.
Séquelles oculaires graves.
Discussion de l'aspect clinique de l'éruption

A.BAZEX
M.PARANT
Mme B.CHRISTOL

Tome 70 n° 3 Juillet - Août 1963
pages 432-433

I2. Syndrome de Lyell polymorphe chez un cardiaque sous traitement polymédicamenteux.

J. DUVERNE
H. VOLLE
R. MOUNIER
Mme LACROIX

Tome 70 n° 5 Novembre - Décembre 1963 pages 935-937.

I3. Guérison par antibio-corticothèrapie d'un syndrome de LYELL observe au cours d'une néphrose lipoïdique.

Cl. KRIEZ
F. DESMONS
S.AGACHE
Mme M. BOMBART

Tome 70 n° 4 Septembre - Octobre 1963 pages 546-550.

I4. Syndrome de LYELL

P. LAUGIER
H. GISSELBRECHT
J. P. RISOLD
G. PAGEAUL

Tome 7I n° 1
Janvier - Février 1964
pages 38-39

I5. TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

J. LEBIODA
M. LIJOWSKA
A. SMIGLA
J. WINIARSKI

Tome 7I n° 1
Janvier - Février 1964
pages 7I-73

I6. Syndrome de LYELL traité par doses massives de corticostèroïdes.

L. VISSIAN
L. LAPEYRE
E. MARTIN
F. COMMANDRE
G. CREISSON

Tome 7I n° 1
Janvier - Février 1964
pages 73-74

I7. Manifestations cliniques de la nècrose épidermique toxique

J. MARTIN-BEARE

Tome 7I n° 2 Mars - Avril 1964 pages 273-274

.../...

I8. Syndrome de LYELL aprés pénicillinothèrapie ; éxistence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline.

A.SIMERAY — Tome 7I n° 5 Septembre - Octobre 1964 pages 606-608

I9. Syndrome de LYELL. Guérison par antibiocorticothèrapie.

R. ROUSSELOT
C.LABRAM — Tome 7I n° 5 Septembre - Octobre 1964 pages 672-674

20. Syndrome de LYELL
P. COLONNA
G. TIMSIT
R. BEY — SOCIETE DE MEDECINE D'ALGER 8/I/I966.

2I. SYNDROME DE TYPE LYELL
ROLE DE LA PHENOLPHTALEINE
P. TEMIME
Y. PRIVAT
J. POIRIER — I966 pages 305-306

22. Syndrome de LYELL consécutif à l'administration de ristocétine.

P. DUGOIS
P. MARTIN-NOËL
P. AMBLARD — Tome 73 Mai - Juin 1966 pages 333-334

23. Syndrome de LYELL, évolution mortelle.

E. HADIDA
Mme J.SAYAG
L. COULIER
M. STURM — Tome 73 n° 4 Juillet-Août 1966 page 4I4

24. Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de LYELL ?

Y. BUREAU
H. BARRIERE
P. LITOUX
Mme B. BUREAU
M. ALBERT — Tome 73 Janvier - Février 1966 pages 83-86

25. Nécrose épidermique diffuse et mortelle type LYELL.
Test de Shelley positif à la furadoïne et au glucidoral.
B. DUPERRAT
J. Y.NOURY
R. PRINGUET — Tome 74 n° 4 I967 pages 423-424

26. Eruption pemphigoïde rapidement mortelle
Intolèrance médicamenteuse possible ?
(Syndrome de LYELL)
F. Thorel — Tome 68 n° I Janvier - Mars 1961 pages 78-82.

.../...

27. Purpura et syndrome de LYELL par un sulfamide retar

P.DUGOIS
Y. MAZARE
J. GAGNAIRE

Tome 68 n° 2 Avril - Mai 1961
pages 263-264

28. Syndrome d'Erythème polymorphe gravissime avec éruption morbilliforme et décollements cutanés importants.
Evolution favorable. Syndrome de LYELL ?

BOLGERT
J. TABERNAT
Mme GUILLIEN
S. GINSTZBURGER

Tome 68 Novembre - Décembre 1961
pages 850-852

29. Les difficultès du diagnostic des dermatoses bulleuses suraigues.

Y. BUREAU
H. BARRIERE

Tome 68 n° 4 Août - Octobre 1961
pages 593-600

30. SYNDROME DE LYELL
E. GRIVEAUD
J. ACHARD

Tome 68 n° 4 Août - Octobre 1961
pages 600-608

3I. A propos de deux malades atteints de toxidermie bulleuse généralisée avec aspect de syndrome de LYELL.

Cl. HURIEZ
DESMONT
Mme BOMBART-THOREUX
J.C. MOURET

Tome 76 n° 2 page I68 1969

32. Un nouveau cas de syndrome de LYELL chez un nourisson
P.DUGOIS
A. BEAUDOING
J. GAGNAIRE

Tome 68 n° 4 Août - Octobre 1961
pages 733-734

33. Syndrome de LYELL au cours d'un traitement immuno suppresseur

L. VISSIAN
J. MARTIN
J.C.VAILLAUD

Tome 75 n° 5 1968
pages 570-572

34. Trois formes crescendo d'intolèrance à l'hydroxychloroquine

MF. ARRIGHI

Tome 69 n° 5 Novembre - Décembre 1962
page 965

35. A propos d'une dermatose généralisée bulleuse

BONDURAND
MIGUEL
CHARLET

Tome 73 n° 4 I966
pages 395-396

.../...

36. Réactions cutanées survenues au cours de la prophylaxie de masse de la méningite cérébro spinale par un sulfamide long retard. (A propos de 997 cas).

H. BERGOEND
A. LÖFFLER
R. AMAR
J. MALLEVILLE

ANNALES DE DERMATOLOGIE & SYPHILIGRAPHIE
Tome 95 n° 5 - 6 I968 pages 48I-490

37. Un cas de la maladie de LYELL par le Nozinan

Mme LAPINE

Tome 75 n° 3 I968 page 408

38. Allergides érythémato-purpuriques et bulleuses

Mme J. SAYAG
J.J. BONERANDI

Tome 76 I969 page I8I

39. Erythème polymorphe à type d'ectodermose érosive pluri ori ficielle chez un enfant de 7 ans. Origine virale ?

P. Témime
Y. PRIVAT
A.F. VIVIERS

Tome 72 n° 5 Septembre - Octobre 1965
pages 754-755

40. Syndrome de LYELL. Guérison avec séquelles oculaires.

E. AUBERTIN
J. AUBERTIN
Pl. VERIN
M. ARARIOIO

Tome 73 Janvier - Février 1966
page 6I

41. Toxidermie bulleuse (allergodermie bulleuse) aprés un sulfamide retard (associée à un herpés profus)

Témime

Tome 74 n° 5 I967 pages 580-58I

42. Toxic épidermal nécrolysis

DEGOS

Traité de dermatologie

43. Toxidermie bulleuse (à type de maladie de Duhring Brocq) provoquée par l'indomètacine

DUPERRAT
PUISSANT
CHERIF-CHEIKH
HEINTZ
VAISSE

Tome 75 n° 6 pages 763-764

44. Séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de LYELL (ou de Stevens-Johnson)

BAZEX
DUPRE
BEC
Mme B. CHRISTOL

Tome 73 n° 2 Mars - Avril 1966
page I92

.../...

45. SYNDROME DE LYELL ou né crose épidermique aigue

R. TOURAINE
G. AIT KEN
P. LAURET
J.Y NOURY

La Revenue du PRATICIEN
21 - II - 69
Tome XIX

46. TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (A.Lyell)
British journal OF Dermatologie Page 355

47. SYNDROME DE LYELL d'une extrême précocité par SPIRAMYCINE

P. AMBLARD
R. IMPORT
P. DUGOIS
G. DESHORS

B.S.F. de Dermatologie et Syphiligraphie 1969 Tome 76 n° 1 page 120.

48. LE SYNDROME DE LYELL
(conférence)
Perrier

49. The étiologie of Toxic épidermal nécrolysis

A.Lyell

XIII Congrès international de dermatologie. Munich I967 T.2 Symp.I5 pages I.346-7.

50 A review of toxic épidermal nécrolysis

A.Lyell

British journal of dermatologie I967 Tomes 7-9 pag.662-7I